

# Efectividad clínica y seguridad del marcapasos sin cables

Leadless pacemaker.  
Clinical effectiveness and safety.  
*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



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



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD



# Efectividad clínica y seguridad del marcapasos sin cables

Leadless pacemaker.  
Clinical effectiveness and safety.  
*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

Baños Álvarez, Elena.

Efectividad clínica y seguridad del marcapasos sin cables. Elena Baños Álvarez, Juan Máximo Molina Linde, Soledad Benot López — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2018.

144 p.; 24cm (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-17163-05-1

1. Arritmia cardiaca / tratamiento 2. Marcapasos I. Molina Linde, Máximo II. Benot López, Soledad III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Elena Baños-Álvarez, Juan Máximo Molina-Linde y Soledad Benot-López.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 8 de noviembre de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017)

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Consejería de Salud

**JUNTA DE ANDALUCIA**

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.  
41020 Sevilla. España – Spain

**ISBN: 978-84-17163-05-1**

**NIPO: EN TRAMITE**

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Efectividad clínica y seguridad del marcapasos sin cables

Leadless pacemaker.  
Clinical effectiveness and safety.  
*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



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



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD



# Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



# Autoría

Elena Baños Álvarez. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, AETSA.

Juan Máximo Molina Linde. Licenciado en Psicología. AETSA.

Soledad Benot López. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Bioquímica. AETSA.

## Asesores clínicos (por orden alfabético)

Alonso Pedrote Martínez. Unidad de Gestión Clínica de Cardiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Eloísa Fernández Santiago. Atención Primaria. Centro de Salud las Palmeritas. Sevilla.

Ernesto Díaz Infante. Unidad de Gestión Clínica de Cardiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Francisco Javier García García. Unidad de Calidad y Seguridad del Paciente. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Javier García Seara. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, La Coruña.

Joaquín Torres Moreno. Atención Primaria. Unidad de Gestión Clínica Ronda Histórica San Luís. Sevilla.

José Miguel Ormaetxe Merodio. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao.

Luis Tercedor Sánchez. Unidad de Gestión Clínica de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

María del Mar Ruíz Empresa Pública de Emergencias Sanitarias. Sevilla.

Xavier Viñolas Prat. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

## Asociaciones colaboradoras

Escuela de Pacientes. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

Asociación de Pacientes Cardíacos de Sevilla.

Escuela Española de Nordic Walking. Delegación de Andalucía. Sevilla.

## Contribución de autores

- Planificación y diseño de la investigación: Elena Baños Álvarez, Juan Máximo Molina Linde y Soledad Benot López.
- Documentación: Elena Baños Álvarez y Juan Máximo Molina Linde.
- Obtención de los datos: Elena Baños Álvarez y Juan Máximo Molina Linde.
- Análisis y presentación de los resultados: Elena Baños Álvarez y Juan Máximo Molina Linde.
- Elaboración del manuscrito: Elena Baños Álvarez, Juan Máximo Molina Linde y Soledad Benot López.
- Revisión final del documento: Elena Baños Álvarez, Juan Máximo Molina Linde y Soledad Benot López.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

## Revisores

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes profesionales (por orden alfabético):

Ernesto Díaz Infante. Unidad de Gestión Clínica de Cardiología y Cirugía Vasculat. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Francisco Javier García García. Unidad de Calidad y Seguridad del Paciente. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

## Agradecimientos

A todos los pacientes que participaron en la elaboración del proyecto.

# Índice

Resumen ejecutivo .....	13
Executive summary .....	15
Justificación.....	17
Introducción .....	19
Objetivos .....	29
Metodología .....	31
Resultados.....	35
Estudios en marcha.....	75
Discusión.....	77
Conclusiones.....	83
Referencias.....	85
Anexos.....	91



# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Código genérico de los marcapasos.....	23
Tabla 2. Características de los marcapasos sin cables.....	26
Tabla 3. Descripción de la calidad de los estudios sobre marcapasos NANOSTIM™ .....	42
Tabla 4. Descripción de la calidad de los estudios sobre marcapasos MICRA™.....	50
Tabla 5. Otros eventos adversos graves del estudio LEADLESS II .....	62
Tabla 6. Resultados de seguridad. Estudios descriptivos de un único caso .....	69
Tabla 7. Perfiles de evidencia GRADE. Marcapasos sin cables <i>versus</i> marcapasos convencional 1.....	71
Tabla 8. Perfiles de evidencia GRADE. Marcapasos sin cables <i>versus</i> marcapasos convencional 2.....	72
Tabla 9. Perfiles de evidencia GRADE. Marcapasos sin cables <i>versus</i> marcapasos convencional 3.....	73
Tabla 10. Perfiles de evidencia GRADE. Marcapasos sin cables <i>versus</i> marcapasos convencional 4.....	74
Figura 1. Elección del tipo de marcapasos en disfunción del nódulo sinusal.....	24
Figura 2. Elección del tipo de marcapasos en bloqueo AV.....	24



# Resumen ejecutivo

**Título:** Efectividad clínica y seguridad del marcapasos sin cables.

**Autores:** Elena Baños-Álvarez, Juan Máximo Molina-Linde, Soledad Benot-López.

## **Introducción / justificación:**

Los marcapasos sin cables son dispositivos intracardiacos autónomos diseñados para realizar la misma función que los marcapasos convencionales, utilizando para ello un catéter que guía su implantación en ventrículo derecho a través de la vena femoral. Su principal contribución es la ausencia del generador externo y de los cables, de forma que se elimina tanto su presencia como la del bolsillo quirúrgico, reduciendo así los riesgos asociados a su existencia.

## **Objetivo:**

Evaluar la efectividad clínica y la seguridad del marcapasos sin cables en pacientes con indicación de estimulación ventricular.

## **Metodología:**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en la que se constituyó un panel de asesores formado por expertos clínicos y pacientes que determinaron las variables resultado críticas e importantes siguiendo la metodología GRADE.

La búsqueda bibliográfica se desarrolló en marzo de 2017 en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, *Web of Science*, PREMEDLINE, Cochrane Library y el registro de ensayos clínicos clinicalTrials.gov, en la que se utilizaron términos MeSH y *Emtree* completados con lenguaje natural. Además, se consultó CRD, INAHTA, NICE, páginas web de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales incluidas en INAHTA y POP Database (EUnetHTA).

Se completó la estrategia con una búsqueda cruzada de las referencias de los estudios incluidos. Además, se establecieron alertas en Medline (mediante Pubmed) y EMBASE, con el objetivo de identificar documentos publicados desde que se finalizó la búsqueda bibliográfica hasta la publicación de este informe (diciembre 2017).

Dos investigadores realizaron la selección, lectura crítica, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos de manera independiente, resolviendo las discrepancias por discusión y consenso.

**Resultados:**

Se incluyó un total de 30 documentos: un informe de síntesis, 18 series de casos (5 sobre marcapasos Nanostim y 13 sobre marcapasos Micra) y 11 descripciones de un solo caso (2 correspondientes al dispositivo Nanostim y 9 al dispositivo Micra). No existen comparaciones directas con los sistemas contemporáneos unicamerales, y hay variables resultado importantes tales como calidad de vida de los pacientes o satisfacción con el dispositivo, que sólo están disponibles a través de resúmenes de congresos

Los resultados analizados indican que el marcapasos sin cables es implantado con éxito en la mayoría de los pacientes (95,8 – 100 %) y presenta umbrales de estimulación bajos durante al menos 12 meses de seguimiento (< 1 V a 0,24 ms). En cuanto a su seguridad, la mortalidad de origen cardiovascular osciló entre 0 – 4,4 %, con un bajo porcentaje de casos de migración del marcapasos tras su correcta localización (0 – 0,13 %). Se documentaron 36 casos de infección sistémica, ninguno relacionado con el dispositivo o el procedimiento de implantación. El resto de eventos adversos identificados tuvo un porcentaje bajo de aparición, siendo los más frecuentes la perforación cardíaca, presencia de arritmias, fibrilación auricular o taquicardias ventriculares, complicaciones vasculares en el lugar de la punción, endocarditis, complicaciones vasculares periféricas y tromboembolismo.

**Conclusiones:**

La evidencia localizada no demuestra la no-inferioridad ni la superioridad de este dispositivo frente al convencional. Si bien, los marcapasos sin cables podrían ser el tratamiento potencial de pacientes con indicación de estimulación cardíaca VVI, que presentan contraindicaciones frente a los marcapasos convencionales. Para ello se tendrían que definir claramente los escenarios clínicos en los que su uso estaría justificado y cuyo seguimiento a largo plazo aportaría los datos necesarios sobre efectividad y seguridad.

# Executive summary

**Title:** Leadless pacemaker. Clinical effectiveness and safety.

**Authors:** Elena Baños-Álvarez, Juan Máximo Molina-Linde, Soledad Benot-López.

## **Introduction:**

Leadless pacemaker are autonomous intracardiac devices designed to perform a safe function as conventional pacemakers, using a catheter that guides their implantation into the right ventricle through the femoral vein. Its main contribution is the absence of the leads and the external generator, so the surgical pocket is eliminated reducing the risks associated with it.

## **Objective:**

To assess the clinical effectiveness and safety of the leadless pacemaker in patients with indication for ventricular pacing.

## **Methods:**

We carried out a systematic review of the literature forming a panel of advisors, clinical experts and patients, who determined the critical and important outcome variables following the GRADE methodology.

We developed the bibliographic search in March 2017, using MeSH and Emtree terms, completed with natural language in MEDLINE, EMBASE, Web of Science, PREMEDLINE, Cochrane Library databases and the clinical trials registry clinicalTrials.gov. In addition, we explored CRD, INAHTA, NICE, Agencies web pages and National and International Health Technology Assessment Units included in INAHTA and POP Database (EUnetHTA). The strategy was completed by cross-referencing the included studies. We also established alerts in Medline (through Pubmed) and EMBASE, with the aim of identifying published documents from the end of the search to the publication of this report (December 2017).

Two investigators performed the selection, critical reading, data extraction and evaluation of the risk of bias independently, resolving the discrepancies by discussion and consensus.

## **Results:**

We included 30 documents: a synthesis report, 18 case series (5 on Nanostim and 13 on Micra pacemakers) and 11 case reports (2 corresponding to the Nanostim and 9 to the Micra device). There were no direct comparisons with conventional systems, and there were important outcome variables such as

patients' quality of life or satisfaction with the device, which were only available through congress abstracts.

Results indicated that the leadless pacemaker was successfully implanted in most patients (95.8 – 100 %) and had low stimulation thresholds during at least 12 months of follow-up (< 1 V at 0.24 ms). Regarding its safety, cardiovascular mortality ranged between 0 – 4.4 %, with a low percentage of migration after its correct location (0 – 0.13 %). Thirty-six cases of systemic infection were documented, none related to the device or the implantation procedure. The rest of the adverse events identified had a low percentage of occurrence, being the most frequent the cardiac perforation, presence of arrhythmias, atrial fibrillation or ventricular tachycardia, vascular complications at the puncture site, endocarditis, peripheral vascular complications and thromboembolism.

### **Conclusions:**

The localized evidence does not demonstrate the non-inferiority or the superiority of this device over the conventional ones. However, leadless pacemakers could be the potential treatment of patients with indication for VVI stimulation and contraindications to conventional pacemakers. To get this, it is necessary to define clearly the clinical scenarios in which their use would be justified and whose long-term follow-up would provide the necessary data on effectiveness and safety.

# Justificación

Los marcapasos sin cables son dispositivos intracardiacos autónomos diseñados para realizar la misma función que los marcapasos convencionales, ubicándose en el ventrículo derecho sin cirugía, utilizando para ello un catéter que guíe su implantación a través de la vena femoral.

La principal contribución de esta tecnología es la ausencia del generador externo y de los cables que poseen los marcapasos convencionales, de forma que se eliminan el bolsillo quirúrgico y los cables, reduciendo así los riesgos asociados a su existencia.

La implantación permanente de un marcapasos es considerada cuando es necesario aliviar los síntomas asociados a una bradicardia, tales como mareos, cefaleas leves, síncope, fatiga, escasa tolerancia al ejercicio, o para prevenir el posible empeoramiento de las alteraciones del ritmo.

En noviembre de 2015, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III publicó una ficha de tecnologías emergentes<sup>1</sup> en la que se incluía la información disponible en ese momento sobre el marcapasos sin cable Micra™.

Posteriormente, en marzo de 2016, el instituto de evaluación de tecnologías de Austria, *Ludwig Boltzmann Institut HTA* (LBI), publicó una revisión sistemática sobre el tema, incluyendo diferentes tipos de marcapasos sin cables<sup>2</sup>.

En ambos documentos se especificaban estudios en marcha que ya han sido publicados y cuya evaluación justifica la elaboración del presente proyecto.

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



# Introducción

*Información adaptada procedente de los informes elaborados por AETS<sup>1</sup> y LBP<sup>2</sup>.*

## Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

El corazón posee unos pequeños grupos de células especiales capaces de producir actividad eléctrica. Estos grupos celulares, denominados nódulos, están a su vez conectados a las células musculares por fibras especializadas en la conducción de los estímulos.

El marcapasos natural del corazón es el nódulo sinusal, situado en la aurícula derecha. Este nódulo está formado por un grupo de células encargadas de generar un impulso eléctrico que se transmite a través del corazón provocando la contracción regular y coordinada de las aurículas, seguida de la contracción de los ventrículos, permitiendo así la circulación de la sangre en el organismo. En situación de reposo, el nódulo sinusal de un corazón sano produce alrededor de 70 pulsaciones por minuto<sup>1</sup>.

Las bradiarritmias se producen principalmente por el fallo de alguno de estos mecanismos, ya sea por incapacidad del nodo sinusal para producir suficientes pulsos por minutos (disfunción del nódulo sinusal), o bien, por alteración de la conducción auriculoventricular<sup>2</sup> (bloqueo auriculoventricular, AV). El bloqueo AV se define como el retraso o la interrupción de la transmisión del impulso, desde la aurícula al ventrículo, por causas anatómicas o funcionales debidas a alteración del sistema de conducción. La conducción podrá ser lenta, estar inhibida o ser intermitente, siendo la clasificación más frecuente la siguiente:

- Bloqueo AV de 1<sup>er</sup> grado: conducción lenta sin pérdida de sincronización auriculoventricular.
- Bloqueo AV de 2<sup>o</sup> grado: pérdida intermitente de la conducción, a menudo con un patrón regular (2:1, 3:2...) o mayores niveles de bloqueo.
- Bloqueo AV de 3<sup>er</sup> grado: fallo de la conducción al ventrículo en cada impulso auricular, con lo que se produce una disociación AV completa.

El objetivo de la estimulación cardíaca es proporcionar una frecuencia y respuesta cardíacas apropiadas para tratar de restablecer la circulación y la hemodinámica que se han visto comprometidas por una frecuencia lenta (bradicardia o bradiarritmia con menos de 60 latidos por minutos). Esta estimulación, además de utilizarse para evitar el posible empeoramiento de la alteración del ritmo, es empleada para aliviar los síntomas asociados a una bradiarritmia (mareos, síncope, fatiga, poca tolerancia al ejercicio...)<sup>2</sup>.

Las bradiarritmias que requieren estimulación cardíaca pueden deberse a numerosas etiologías. A continuación se enumeran las causas intrínsecas y extrínsecas identificadas en la literatura<sup>1</sup>:

- **Causas intrínsecas:**

- Degeneración idiopática (envejecimiento).
- Enfermedad isquémica cardíaca.
- Enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis...).
- Enfermedad vascular del colágeno (lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, esclerodermia...).
- Enfermedades congénitas, incluyendo disfunción del nódulo sinusal y del nódulo auriculoventricular.
- Enfermedades infecciosas (enfermedad de Lyme...).
- Enfermedades genéticas raras.
- Traumas quirúrgicos: reemplazo valvular (incluyendo el implante percutáneo de válvula aórtica), trasplante cardíaco.
- Bloqueo AV, intencionado o no intencionado, debido a procedimiento de ablación con catéter.

- **Causas extrínsecas:**

- Entrenamiento físico (deportes).
- Reflejo vagal: síncope vasovagal, situacional, síndrome de hipersensibilidad del seno carotideo.
- Efectos adversos del consumo de fármacos.
- Consumo de cocaína y otras drogas.
- Desequilibrio electrolítico: hipo/hiperpotasemia.
- Alteraciones metabólicas: hipotiroidismo, hipotermia, anorexia nerviosa.
- Alteraciones neurológicas.
- Apnea obstructiva del sueño.

## Carga de la enfermedad

Cuando la bradicardia compromete la hemodinámica como consecuencia de la hipotensión y de una limitada perfusión sanguínea, pueden aparecer los siguientes síntomas: fatiga, mareos, dolor precordial, debilidad, reducción de la capacidad para realizar esfuerzos, síncope, shock e incluso muerte. Cuando el tratamiento farmacológico es ineficaz, se toma en consideración la posibilidad de implantar un marcapasos a estos pacientes<sup>1</sup>. Entre las complicaciones que pueden darse asociadas a la implantación de estos dispositivos encontramos<sup>2</sup>:

- **Complicaciones mayores:**
  - Reintervenciones por:
    - Problemas con los electrodos.
    - Infecciones locales.
    - Problemas con el generador.
    - Hematomas.
  - Infecciones sistémicas asociadas al dispositivo.
  - Endocarditis.
  - Neumotórax que precisa de drenaje.
  - Perforación cardíaca.
  - Necesidad de revisión:
    - Del bolsillo quirúrgico por dolor.
    - De la herida quirúrgica.
  - Trombosis venosa profunda.
  - Síndrome de Twiddler.
  - Accidente cerebrovascular.
  - Infarto de miocardio.
  - Muerte.
- **Complicaciones menores:**
  - Hematomas debido a prolongadas estancias hospitalarias.
  - Reingresos hospitalarios.
  - Necesidad de consultas externas adicionales.
  - Administración de tratamiento antibiótico para la infección de la herida.
  - Neumotórax con tratamiento conservador.

- Dislocación de electrodos (si requieren reintervención se convierten en complicaciones mayores).

En aproximadamente el 6 % de los pacientes aparecen complicaciones mayores durante los primeros 6 días tras la colocación del dispositivo cardiaco electrónico (todos los tipos), siendo la complicación más frecuente la reintervención por problemas con los electrodos, seguida de aparición de hematoma en la bolsa del marcapasos, infecciones, neumotórax y perforación cardiaca. Este riesgo, así como el de padecer alguna complicación relacionada con los electrodos, se reduce al 3,3 % en los pacientes con marcapasos unicameral<sup>2</sup>.

## Tratamiento actual

Los sistemas artificiales de estimulación cardiaca (marcapasos), en uso actualmente, se componen de un aparato generador y de uno o más cables recubiertos (electrodos) que acaban en un dipolo conectado al tejido cardíaco mediante un sistema de fijación (anclajes). El generador es una pequeña caja metálica (titanio, más ligero y resistente que el acero y no produce rechazo), hermética, del tamaño de un reloj de pulsera, que contiene unos circuitos electrónicos y una pequeña pila que suministra la energía necesaria para su funcionamiento. Se coloca debajo de la piel, en una zona próxima a una de las clavículas, y dispone de un bloque conector al que se conectan los cables que llegan hasta el corazón a través de una vena<sup>1</sup>.

No hay una frecuencia cardíaca definida por debajo de la cual se indique el tratamiento con marcapasos. La decisión de indicar estimulación cardiaca en un paciente debe ir acompañada de correlación entre los síntomas existentes y la bradiarritmia (si bien, hay bradicardias que requieren el implante de un marcapasos aunque sean totalmente asintomáticas y su hallazgo sea causal).

Normalmente, el diagnóstico de bradiarritmia se establece mediante un electrocardiograma, cuando la arritmia es persistente, o bien mediante registros de electrocardiograma cuando es intermitente (monitorización ambulatoria, Holter). Ante sospecha de bradicardia no confirmada se puede requerir una prueba de provocación o un estudio electrofisiológico.

La decisión terapéutica de implantar un sistema artificial de estimulación cardiaca (marcapasos) y la elección del modo de estimulación (ver figuras 1 y 2, Elección del modo de estimulación según la *European Society of Cardiology*) se basan en 3 factores clínicos:

1. La localización de la alteración en la conducción.
2. La presencia de síntomas y su asociación con la bradiarritmia.
3. La ausencia de una causa reversible del problema de salud.

El alcance de este informe incluye a las arritmias cardíacas en las que está indicado el uso de estimulación ventricular unicameral (modo VVI, ver tabla 1. Código genérico para estimulación antibradicardia, NBG). Según la *European Society of Cardiology* en su Guía para estimulación y resincronización cardíaca, el modo VVI:

- Es de elección en pacientes con fibrilación auricular (FA) crónica (ICD-10 I.44) con respuesta ventricular lenta (bloqueo auriculoventricular; Recomendación clase I).
- Debe ser considerado en pacientes con bloqueo AV, incluso en ausencia de FA, sin ser primera opción terapéutica.
- Sólo está indicado en pacientes con disfunción del nódulo sinusal o FA, cuando la bradicardia sea sintomática.

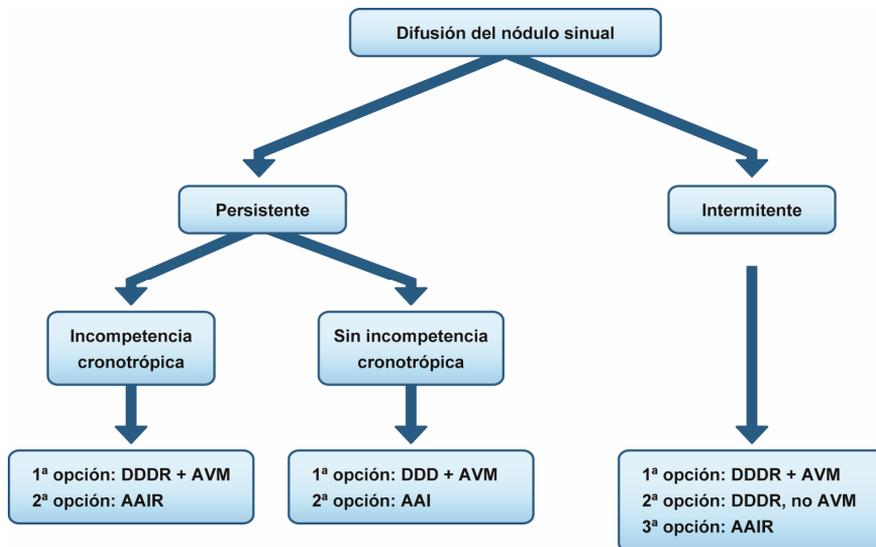
**Tabla 1. Código genérico de los marcapasos (North American Society of Pacing and Electrophysiology y British Pacing and Electrophysiology Group, NASPE/BPEG)<sup>1</sup>**

Posición	I	II	III	IV	V
<b>Categoría</b>	<b>Cámaras estimuladas</b>	<b>Cámaras detectadas</b>	<b>Respuesta a la detección de la frecuencia</b>	<b>Sensor (modulación de frecuencia)</b>	<b>Estimulación multisitio</b>
	0 = ninguna	0 = ninguna	0 = ninguna	0 = no	0 = no
	A = aurícula	A = aurícula	T = activación	R = sensor (modulación de frecuencia)	A = 2 aurículas
	V = ventrículo	V = ventrículo	I = inhibición		V = 2 ventrículos
	D = ambas (A+V)	D = ambas (A+V)	D = ambas (I+T)		D = ambas (2A+2V)

T: triggered (el marcapasos descarga un estímulo al detectar una señal intrínseca); I: Inhibited (inhibición de la respuesta ante la detección de una señal intrínseca).

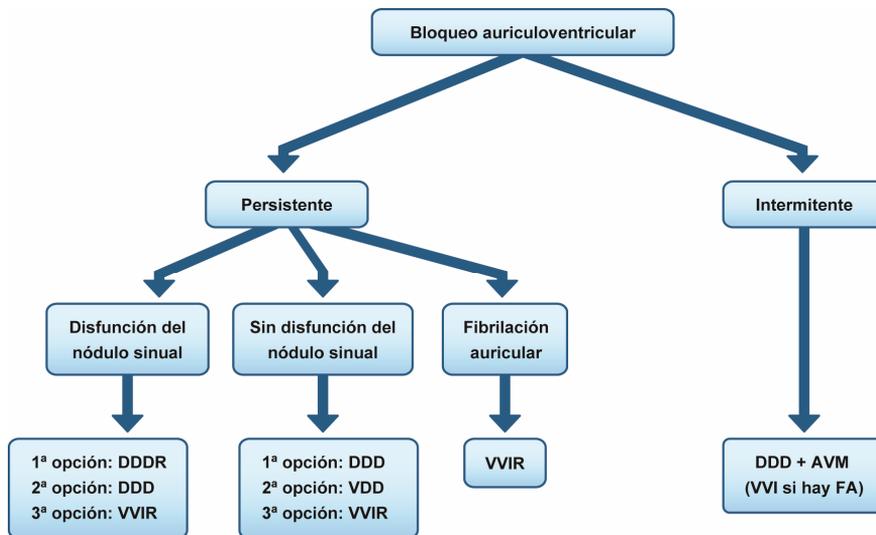
Fuente: Tabla extraída del informe elaborado por el LBI<sup>2</sup>.

**Figura 1. Elección del tipo de marcapasos en disfunción del nódulo sinusal<sup>2</sup>**



AVM: tratamiento del retraso AV; resto de acrónimos consultar Tabla 1.

**Figura 2. Elección del tipo de marcapasos en bloqueo AV**



AVM: tratamiento del retraso AV; resto de acrónimos consultar Tabla 1.

## Número de pacientes

Según los datos del Registro Español de Marcapasos<sup>3</sup> de 2016 (últimos datos publicados en agosto de 2017), el consumo de generadores convencionales fue de 818 unidades por millón de habitantes (897 si sumamos los dispositivos de resincronización), significativamente inferior a la media europea (965 unidades/ millón de habitantes).

La edad media de los pacientes que recibieron un implante fue de 77,8 años, siendo la franja de edad con mayor número de implantes la de pacientes mayores de 80 años (42,9 %). El 59 % de los implantes y el 55,7 % de los recambios se realizaron en varones (el consumo de generadores de marcapasos sigue siendo mayor en varones que en mujeres, 58,2 % *versus* 41,8 %).

La alteración electrocardiográfica más frecuente previa al implante fue el bloqueo AV (57,5 %), registrándose más a menudo el bloqueo AV de 3<sup>er</sup> grado (37,8 %), seguido del bloqueo AV de 2<sup>o</sup> grado (13,6 %), la FA bloqueada (4,1 %) y el bloqueo AV de primer grado (2 %). Le sigue en frecuencia la enfermedad del nódulo sinusal (31,4 %) y, dentro de este grupo, destaca en frecuencia la FA con bradicardia (12,9 %).

## Descripción y características técnicas de la tecnología

### Nombre de la tecnología

Sistemas de estimulación cardiaca sin cables (marcapasos sin cables) comercializados, en el ámbito nacional e internacional, como:

- Nanostim<sup>TM</sup> Leadless Cardiac pacemaker Device. St. Jude Medical Inc. Sylmar, California (EEUU).
- Micra<sup>TM</sup> Transcatheter Pacing System. Medtronic Public Limited Company, Minneapolis, Minnesota (EEUU).
- Empower. Boston Scientific Corporation, Inc4. Dispositivo en desarrollo con lanzamiento esperado en 2018.

### Descripción de la tecnología

Los marcapasos sin cables son dispositivos de estimulación cardiaca que no requieren intervención quirúrgica, implantándose en el interior del ventrículo cardiaco derecho mediante un catéter a través de la vena femoral.

Tanto Micra™ como Nanostim™ tienen un volumen aproximado de 1 cm<sup>3</sup>, con una longitud que oscila entre 25,9 y 41,4 milímetros (mm) y un diámetro entre 5,99 y 6,7 mm.

Estos dispositivos incorporan una batería cuya duración es de unos 10 años, dato comparable a la de los marcapasos convencionales<sup>2</sup>.

Las principales diferencias entre ambos dispositivos están relacionadas con el método de fijación:

- Nanostim™ utiliza una hélice de fijación y un mecanismo secundario con 3 púas de nylon.
- Micra™ usa un sistema de agujas de nitinol autoexpandibles.

En teoría, ambos dispositivos ofrecen la posibilidad de recolocarlos o de retirarlos después de su implantación en caso de que su posición final no sea óptima o bien ante la aparición de cualquier complicación<sup>1</sup>.

En la Tabla 2 se presentan las características de cada uno de estos dispositivos.

	<b>Nanostim™</b>	<b>Micra™</b>
<b>Fabricante</b>	St. Jude Medical	Medtronic
<b>Volumen (cm<sup>3</sup>)</b>	1	0,8
<b>Tamaño (altura x diámetro) (mm)</b>	42 x 5,99	25x6,7
<b>Mecanismo de fijación</b>	Hélice que se atornilla (+ agujas de nylon)	Agujas autoexpandibles de nitinol
<b>Modo de estimulación</b>	VVI(R)	VVI(R)
<b>Duración de la batería (a)</b>	9,8	10
<b>Posibilidad de retirada</b>	Sí	Sí
<b>Marcado CE</b>	Sí, octubre 2013	Sí, abril 2015
<b>Aprobación FDA</b>	No, dispositivo en estudio	Sí, noviembre 2016

cm<sup>3</sup>: centímetros cúbicos; mm: milímetros; a: años; CE: *Conformité Européenne*.

Según las especificaciones de los fabricantes, las indicaciones para cada uno de ellos son las siguientes<sup>2</sup>:

- Nanostim:
  - Fibrilación auricular crónica con bloqueo AV de 2º o 3º grado o bloqueo bifascicular.
  - Ritmo sinusal normal con bloqueo AV de 2º o 3º grado o bloqueo bifascicular y bajo nivel de actividad física o corta esperanza de vida.
  - Bradicardia sinusal con pausas poco frecuentes o síncope de origen no determinado con hallazgos electrofisiológicos.

- Micra:
  - Indicado para mejorar el gasto cardiaco, prevenir síntomas o proteger frente a arritmias relacionadas con la formación de los pulsos cardiacos o con alteraciones de la conducción. Indicado en pacientes con intolerancia al esfuerzo físico o restricciones relacionadas con una arritmia. De uso sólo en el ventrículo derecho.

Este tipo de dispositivo no requiere de un generador externo, de transmisión de impulsos a través de cables, ni de la creación de un bolsillo quirúrgico en el pecho. Esta nueva tecnología podría tener cierto impacto en la salud de los pacientes al reducir los efectos adversos derivados de la presencia de los cables y de la bolsa subcutánea, mejorando además el aspecto estético que actualmente tienen estos dispositivos<sup>1</sup>.

Otros beneficios esperados en salud están en relación con la menor duración de la intervención y del tiempo de recuperación, así como mejor calidad de vida gracias al mantenimiento de la movilidad del hombro y a la ausencia de cicatrices.

En cuanto al impacto organizativo que su uso podría suponer, estos dispositivos deben ser implantados en centros especializados que cuenten con cardiología intervencionista (electrofisiología cardiaca) y fluoroscopia para guiar la colocación del dispositivo<sup>2</sup>. Al no requerir un quirófano para su implantación, podría reducir la demanda de los mismos<sup>1</sup>. Sin embargo, persisten ciertos riesgos asociados al anclaje del dispositivo en el interior del ventrículo (perforación cardiaca, derrame pericárdico, pericarditis, fallo cardiaco...) o a su desprendimiento, con lo que el dispositivo podría migrar a pulmón derecho. Por ello, exige unos requerimientos de formación para que el personal que realice la implantación esté especializado y entrenado en dicho procedimiento.

## Estado de desarrollo de la tecnología

La tecnología se encuentra actualmente en fase de investigación<sup>1</sup>. Sin embargo, el marcapasos Micra<sup>TM</sup> recibió el marcado CE de conformidad europea<sup>2</sup> en abril de 2015 y Nanostim<sup>TM</sup> en octubre de 2013.

El dispositivo Micra<sup>TM</sup> también cuenta con la aprobación de la FDA<sup>4</sup>, mientras que Nanostim<sup>TM</sup> está sujeto a los resultados que se obtengan de los estudios que están en marcha (LEADLESS II, NTC02030418)<sup>2</sup>.

En el caso del dispositivo desarrollado por *Boston Scientific Corporation*, su lanzamiento se espera en el año 2018 y se conoce poco sobre el mismo.

## Difusión

En 2016, el Registro Español de Marcapasos incluyó datos sobre implante de marcapasos sin cables por segundo año consecutivo. En total se implantaron 200 unidades de este tipo de dispositivo en toda España, repartidos entre 13 comunidades<sup>3</sup>, de las que sólo 24 tenían monitorización a distancia. Según estos datos, la estimulación sin cables supuso el 5,3 % de los dispositivos VVI/R implantados en 2016, presentando un incremento significativo de más del 61 % con respecto a los datos del año anterior<sup>3</sup>.

# Objetivos

Este documento ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el marco del plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. El objetivo de este informe es evaluar la efectividad y seguridad del marcapasos sin cables en pacientes con indicación de estimulación ventricular, que presenten:

- Fibrilación auricular permanente, bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de 2º o 3º grado o bloqueo bifascicular.
- Ritmo sinusal normal con BAV 2-3º grado o bloqueo bifascicular y un bajo nivel de actividad física o esperanza de vida corta.
- Bradicardia sinusal con pausas infrecuentes o síncope inexplicado con ciertos hallazgos en el estudio electrofisiológico.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

***¿Es el marcapasos sin cables efectivo y seguro –en comparación con el marcapasos convencional– en pacientes con indicación de estimulación ventricular?***



# Metodología

## 1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA<sup>5</sup>. La síntesis de los resultados se realizó siguiendo los criterios establecidos por la metodología GRADE (incluyéndose variables resultado valoradas como **críticas** e **importantes** pero **no críticas** por asesores, tanto clínicos como pacientes).

## 2. Búsqueda

Se realizó una búsqueda preliminar enfocada a localizar documentos de síntesis (revisiones sistemáticas e informes de evaluación) que pudieran servir para responder la pregunta de investigación planteada, en cuyo caso se haría una adaptación del informe correspondiente, total o parcial. Asimismo se utilizaría para identificar testigos que sirvieran para filiar términos que faciliten la elaboración de la búsqueda bibliográfica. Esta búsqueda preliminar manual se realizó en los sitios WEB de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), así como de las páginas web de la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, la base de datos de proyectos en marcha de EUnetHTA (POP-DATABASE) y las webs de las agencias europeas: KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*), HAS (*French National Authority for Health*), DIMDI (*German Institute for Medical Documentation and Information*), IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) HIQA (*Health Information and Quality Authority*), Agenas (*Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali*), ASSR (*Regione Emilia Romagna Regional Agency for Health and Social Care*), ZIN (*National Health Care Institute*), NOKC (*Norwegian Knowledge Center for the Health Services*), INFARMED (*National Authority of Medicines and Health Products*), SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*), TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*), HIS (*Healthcare Improvement Scotland*), NETSCC (*NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre*) y HunHTA (*Hungarian Office for Health Technology Assessment*).

Posteriormente se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta marzo de 2017: Medline, EMBASE, Web of Science, PREMEDLINE (PubMed), Cochrane Library y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>). Para ello se adaptó la estrategia de búsqueda del informe identificado en el paso previo, elaborado por el LBI<sup>2</sup>, que se encuentra disponible en el Anexo 1 de este documento. Asimismo se realizó una búsqueda con términos libres utilizando las palabras clave “*artificial pacemaker, artificial cardiac pacing, artificial heart pacing, leadless pacemaker, y transcatheter pacing*”.

Se activaron sistemas de alerta en todas las bases de datos referenciales para garantizar la inclusión de estudios relevantes en el análisis hasta la publicación del informe. Para los estudios descriptivos de un solo caso, la fecha límite de inclusión establecida fue el 23 de julio de 2017.

### 3. Criterios de selección de los artículos recuperados

#### Criterios de inclusión

- Población: pacientes con indicación de estimulación ventricular (marcapasos) que presenten:
  - Fibrilación auricular permanente, bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de 2º o 3º grado o bloqueo bifascicular.
  - Ritmo sinusal normal con BAV 2-3º grado o bloqueo bifascicular y un bajo nivel de actividad física o esperanza de vida corta.
  - Bradicardia sinusal con pausas infrecuentes o síncope inexplicado con ciertos hallazgos en el estudio electrofisiológico.
- Intervención: implantación de marcapasos sin cable.
- Comparación: Implantación de marcapasos convencional.
- Resultados: la selección de variables resultado se estableció siguiendo los criterios establecidos por la metodología GRADE, incluyéndose aquellas que fueron valoradas por los asesores (tanto clínicos como pacientes) como **críticas e importantes pero no críticas** (ver Anexo 2).

## Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- Abstracts de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro.
- Estudios publicados en idioma distinto al inglés, francés, español o italiano.

## 4. Extracción de los datos

Las variables recogidas incluyeron información general, como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y de efectividad establecidos siguiendo las indicaciones de la metodología GRADE<sup>6-8</sup> (Anexo 2).

## 5. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadores resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales, se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane<sup>9</sup>. Para la valoración de la calidad metodológica se utilizó AMSTAR<sup>10</sup> para revisiones sistemáticas, la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos<sup>9</sup>, ACROBAT-NRSI de evaluación del riesgo de sesgo para estudios observacionales<sup>11</sup> y Osteba para series de casos<sup>12</sup>. Los estudios de descripción de un único caso no fueron sometidos a valoración crítica, utilizándose únicamente para recoger variables de seguridad de los dispositivos que pudieran enriquecer los resultados del presente informe.

La valoración de la calidad por variable resultado se determinó siguiendo las indicaciones del Sistema GRADE<sup>6-8</sup>.

## 6. Lagunas del conocimiento

Para la identificación de lagunas del conocimiento se utilizaron las tablas de elaboración propuestas por la guía metodológica de elaboración de informes rápidos de la REDETS<sup>a</sup>. Estas tablas se adaptaron siguiendo los principales apartados propuestos, haciendo especial énfasis en las líneas de investigación futura y en las áreas no incluidas en este informe pero que, a juicio de los autores, podrían ser de interés para los profesionales y el SNS. Asimismo, se señalan aquellas áreas relacionadas con el tema de estudio que, aunque han sido propuestas, no han podido ser evaluadas al no haberse localizado estudios que así lo realizaran.

---

<sup>a</sup> Puñal-Rioboo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina Lopez T y Lopez García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Axencia Galega para a Xestión do Conocemento en Saude. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t; 2016.

# Resultados

## Resultado de la búsqueda

Entre un total de 404 referencias, se identificaron 228 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 156 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 72 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 30 para su análisis. El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 3.

## Descripción y calidad de los artículos

De 30 documentos analizados, 1 fue un informe de síntesis<sup>2</sup>, 18 series de casos<sup>13-30</sup> (5 sobre marcapasos Nanostim<sup>13-17</sup> y 13 sobre marcapasos Micra<sup>18-30</sup>) y 11 descripciones de un solo caso<sup>31-41</sup> (2 correspondientes al dispositivo Nanostim<sup>31,32</sup> y 9 al dispositivo Micra<sup>33-41</sup>).

## Informe de síntesis

El Instituto para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ludwig Boltzmann (LBI-HTA) de Viena (Austria) publicó en 2017 la actualización<sup>2</sup> de un informe previo de síntesis publicado en 2016. Para esta actualización, la fecha límite de búsqueda fue abril de 2017, donde se realizó una revisión estructurada de la literatura mediante la consulta de las siguientes bases de datos: Medline, Embase, *The Cochrane Library*, PubMed y *Centre for Reviews and Dissemination*. Este documento recopiló artículos en los que se describiesen los resultados del uso de marcapasos sin cables en términos de efectividad (calidad de vida de los pacientes, capacidad para realizar ejercicio) y seguridad (mortalidad cardiovascular, mortalidad relacionada con el procedimiento y tasa de complicaciones) en comparación con los marcapasos convencionales. Para ello seleccionaron 5 series de casos<sup>13-15,19,20</sup> (todas ellas incluidas en el análisis del presente documento). Dado que las variables clasificadas como críticas en ese informe no coinciden con las determinadas por el grupo de trabajo del presente documento, sus resultados no han podido ser adaptados en su totalidad y se presentan en los correspondientes apartados de resultados de efectividad y seguridad, indicando en cada caso que no corresponden a estudios primarios analizados, sino a este informe de evaluación.

Los autores concluyeron que la evidencia disponible no era suficiente para demostrar que los marcapasos sin cables fuesen tan efectivos como los convencionales ni más seguros que estos, afirmando que los futuros resultados de nuevos estudios influirían considerablemente en el efecto estimado.

La recomendación emitida fue la **no inclusión de ese dispositivo** en catálogo de servicios sanitarios.

## Series de casos

Como ya se ha descrito previamente, en el presente informe se han incluido 18 series de casos<sup>13-30</sup> (5 sobre marcapasos Nanostim<sup>13-17</sup> y 13 sobre marcapasos Micra<sup>18-30</sup>). De esos 18 documentos, 14 de ellos<sup>13-26</sup> se corresponden con 5 grandes estudios desarrollados a nivel mundial, que han sido o están siendo financiados por alguna de las dos compañías fabricantes de estos dispositivos, mientras que las 4 series<sup>27-30</sup> restantes no se asocian a ningún estudio registrado.

A continuación se describen cada uno de esos estudios y se presenta su análisis de calidad.

### Marcapasos NANOSTIM™

#### Descripción general de los estudios

Se han identificado 3 grandes estudios (todos ellos financiados por St. Jude Medical), desarrollados a nivel mundial para tratar de demostrar la eficacia y seguridad de este dispositivo en pacientes con indicación de estimulación cardíaca VVI:

##### ***1. LEADLESS I: Evaluation of a new cardiac pacemaker. NCT01700244.***

Serie de casos prospectiva<sup>13,14,16,17</sup>, desarrollada entre diciembre de 2012 y agosto de 2013 (con análisis retrospectivo posterior entre julio de 2013 y junio de 2014) en Alemania, Holanda y República Checa, llevado a cabo con el objetivo de demostrar la eficacia y seguridad del marcapasos sin cables Nanostim™ en pacientes que cumplieren alguno de los siguientes criterios de inclusión:

- Presentar fibrilación auricular crónica con bloqueo AV de 2º o 3º grado.
- Bloqueo de rama bifascicular.
- Ritmo sinusal normal con bloqueo AV de 2º o 3º grado.
- Bloqueo de rama bifascicular y baja capacidad para realizar actividad física o una corta esperanza de vida (de al menos un año).
- Bradicardia sinusal con pausas infrecuentes.
- Síncope inexplicable con hallazgos electrofisiológicos.

Como criterios de exclusión se establecieron los siguientes:

- Pacientes dependientes de marcapasos.
- Pacientes con síndrome de marcapasos conocido, conducción retrógrada VA o haber sufrido una hipotensión con el inicio de estimulación ventricular.
- Persistencia de cables de marcapasos o desfibrilador previos.
- Historia previa de hipertensión pulmonar o enfermedad pulmonar con alteración fisiopatológica importante.
- Implantación actual de un desfibrilador cardioversor o uso de resincronización cardiaca.
- Pacientes con prótesis tricuspídea mecánica.
- Presencia de filtro en vena cava inferior.
- Presencia de otro marcapasos sin cables implantado previamente.
- Hipersensibilidad a dosis menores de 1 mg de fosfato sódico de dexametasona.
- Esperanza de vida menor a 12 meses, gestante o en periodo de lactancia.

El tamaño de población de este estudio fue de 33 pacientes, con un periodo de seguimiento de 12 meses, determinando entre sus variables resultado la tasa de éxito del implante, las características del rendimiento eléctrico del dispositivo, el funcionamiento del mismo durante la realización de una resonancia magnética antes del alta y durante el test de marcha de 6 minutos a las 2 semanas, así como la tasa de pacientes libres de complicaciones mayores a los 90 días tras la colocación del dispositivo.

## **2. The LEADLESS II pacemaker IDE study. NCT02030418**

Serie de casos prospectiva<sup>15-17</sup>, con inicio en febrero de 2014 y cuya fecha prevista de fin era diciembre de 2017 pero que fue suspendido en octubre de 2016 por la aparición de fallos en las baterías de algunos dispositivos.

Este estudio se llevaba a cabo en centros de Australia, Canadá y Estados Unidos, con el mismo objetivo que el estudio anterior y unos criterios de inclusión muy similares, salvo la especificación de que los participantes debían tener al menos 18 años. La principal diferencia radicaba en que entre sus criterios de exclusión no estaban los pacientes dependientes de marcapasos, incluyendo a este grupo en su población de estudio.

El tamaño total de población planeado era de 1.567 pacientes, aunque sólo se han identificado datos relacionados con una cohorte primaria de 300 pacientes y una cohorte posterior de 526. En estos últimos, el periodo medio de seguimiento era de  $6,9 \pm 4,2$  meses y entre las variables analizadas presentaban:

- Tasa libre de complicaciones mayores a los 6 meses tras la implantación.
- Umbrales de estimulación terapéuticos y amplitud de onda R a los 6 meses.
- Complicaciones mayores no relacionadas con la implantación del dispositivo a los 6 meses y durante todo el seguimiento.
- Complicaciones mayores relacionadas con la implantación durante todo el seguimiento.

### **3. *The LEADLESS observational study. NCT02051972.***

Serie de casos prospectiva<sup>16,17</sup> iniciada tras la obtención del marcado CE del Nanostim™ LCP, con el objetivo de confirmar la eficacia clínica y seguridad del dispositivo a los 5 años de su implantación (comienzo en diciembre de 2013 y permanece en curso). Se trata de un estudio europeo, desarrollado en centros de Francia, Alemania, Italia, Holanda, España, Reino Unido y República Checa.

Los criterios de inclusión y exclusión son los mismos que presenta el estudio LEADLESS II y el tamaño de población esperado es de 1000 pacientes.

Actualmente no se han identificado estudios que utilicen únicamente la población reclutada para este estudio, por lo que no se dispone de más datos relacionados con el mismo.

Como ya se ha comentado previamente, en octubre de 2016, St. Jude Medical tomó la decisión de suspender de forma temporal la inclusión de pacientes en los estudios sobre el uso del dispositivo Nanostim™, tras la aparición de 7 casos con fallo de la batería, con el fin de estudiar estos dispositivos y su pérdida de estimulación. El plan de actuación propuesto ante esta situación fue:

- En pacientes dependientes de marcapasos se recomendó el reemplazo del dispositivo. La decisión de retirar el marcapasos y cambiarlo por uno convencional o bien por otro sin cables, o abandonar el uso del dispositivo implantado y añadir uno convencional, quedaba en manos del médico y en la elección del paciente.
- En pacientes no dependientes de marcapasos se recomendaba un seguimiento más estrecho en aquellos implantados en los 24 meses previos con el objetivo de asegurarse de que el dispositivo no sufría ninguna alteración.

Se han identificado dos estudios<sup>16,17</sup> en los que se utiliza la población de los 3 estudios anteriores con el fin de hacer un seguimiento de este plan de actuación. Para ello, las variables resultado que analizan son mortalidad

global<sup>17</sup>, número de dispositivos implantados con baterías agotadas de forma temprana<sup>17</sup>, tiempo de duración de dichas baterías, manejo de los pacientes con marcapasos inalámbricos con baterías agotadas<sup>17</sup>, necesidad de recuperación del dispositivo implantado<sup>16,17</sup>, motivo de la extracción del mismo<sup>16,17</sup>, éxito del procedimiento de extracción<sup>17</sup> y eventos adversos relacionados con dicho procedimiento<sup>17</sup>.

### **Descripción de la población**

Según los datos analizados<sup>17</sup>, el número total de pacientes con implantación de un dispositivo Nanostim™ a fecha 31 de marzo de 2017 era de 1423. La edad media de la población oscilaba entre 75,8 y 76,5 años (desviaciones estándar, DE, de  $\pm 8,6$  y  $\pm 12,1$ ) siendo varones más de la mitad de ellos (entre el 61,8 – 67 % de los pacientes estudiados). Entre las indicaciones de estimulación, la más frecuente fue la fibrilación auricular permanente con bloqueo AV, seguida de bradicardia sinusal con pausas poco frecuentes o síncope inexplicado y ritmo sinusal con bloqueo AV de alto grado. En cuanto a las comorbilidades presentadas por la población estudiada, tan solo el estudio LEADLESS II aportaba información al respecto, siendo las siguientes:

- Hipertensión arterial 79,8 %.
- Hiperlipidemia 67,5 %.
- Enfermedad de arteria coronaria 38,2 %.
- Diabetes Mellitus 27,2 %.
- Historia previa de intervención coronaria percutánea 16,3 %.
- Historia previa de bypass aorto-coronario con injerto 16 %.
- Enfermedad cardiaca congestiva 15,6 %.
- Infarto de miocardio 13,9 %.
- Enfermedad vascular periférica 13,1 %.

### **Descripción de la intervención**

En cuanto a la intervención, el tiempo de implantación del dispositivo tuvo una duración media que osciló entre  $28 \pm 17$  y  $46,5 \pm 25,3$  minutos, siendo el lugar de implantación especificado en el estudio LEADLESS I la región apicoseptal del ventrículo derecho y en el LEADLESS II:

- El ápex del ventrículo derecho en el 36,5 % de los casos.
- El septum apical en el 18,25 %.
- Otra localización en el 40,87 %, con pérdida de este dato en un 0,1 %.

En la mayoría de los casos no fue necesaria la recolocación del dispositivo para lograr una óptima posición final (70 y 67,3 % de los casos), necesitando hasta 3 recolocaciones en un pequeño porcentaje de pacientes (6 % en LEADLESS I y 4,18 % en LEADLESS II). El estudio LEADLESS I además ofrecía información sobre la necesidad de utilizar más de un dispositivo durante el procedimiento de implantación del marcapasos (15 % de los casos incluidos en dicho estudio). Entre sus motivos se encontraron los siguientes:

- Posicionamiento inadvertido del dispositivo en ventrículo izquierdo a través del foramen oval.
- Mal funcionamiento del botón de liberación del dispositivo durante el procedimiento de anclaje.
- Alteración del catéter de implantación por tortuosidad venosa.
- Alteración de la hélice de inserción durante la colocación.
- Alteración del mecanismo de separación del dispositivo y el catéter de colocación.

En cuanto a la necesidad de altos requerimientos técnicos para la colocación del implante, el estudio LEADLESS II presentaba un análisis de la influencia de la experiencia del clínico en la aparición de eventos adversos relacionados con el procedimiento. Para ello compararon el porcentaje de aparición de eventos adversos durante los 10 primeros implantes frente al porcentaje de aparición durante el resto de procedimientos llevados a cabo por la misma persona, obteniendo un resultado menor con el aumento de la experiencia pero no estadísticamente significativo (6,8 % *versus* 3,6 %;  $p = 0,56$ ).

La estancia hospitalaria tuvo una duración de entre 17 horas y 33 días, con medias que oscilaron entre  $31 \pm 20$  y  $26,4 \pm 40,8$  horas.

Para mayor detalle sobre las series de casos incluidas, en el Anexo 4 se muestran las correspondientes tablas de evidencia elaboradas para el análisis de las mismas.

## **Descripción de la calidad de los estudios**

En cuanto a la calidad de la evidencia identificada, las series de casos presentan el grado más bajo de evidencia científica por no poseer grupo de control con el que poder determinar su efectividad. En la presente revisión, el 100 % de los estudios fueron series de casos, todos ellos con carácter prospectivo salvo en algunos casos donde se desarrollaron análisis retrospectivos de determinadas variables o subpoblaciones.

Los criterios de inclusión y exclusión empleados en cada uno de los trabajos para seleccionar sus respectivas poblaciones estuvieron adecuadamente descritos y además resultando bastante homogéneos entre sí.

El número de pacientes fue muy reducido en el primer estudio, aumentando el tamaño muestral en los sucesivos, aunque actualmente sólo existan datos preliminares de cohortes iniciales y no del total de población esperada.

Sólo se han identificado detalles completos de la intervención realizada en uno de los estudios (LEADLESS II), en el que llegaron a analizar la necesidad de altos requerimientos técnicos para la colocación del implante.

En el otro estudio no se han encontrado artículos que especifiquen estos datos.

El periodo de seguimiento fue demasiado corto, en ningún caso se aportaron datos de implantación con más de 12 meses de duración y resultaría importante conocer la aparición de complicaciones a los 3 y 4 años de su colocación.

En todos los estudios se describieron las pérdidas y sus causas, pero en ninguno se incluyó a estos participantes en el análisis de los resultados, de forma que los tamaños muestrales disminuyeron aún más y esto podría haber afectado a los resultados y por lo tanto a la validez interna de los estudios.

Las pruebas realizadas durante el seguimiento quedaron perfectamente descritas en todas las series, así como las complicaciones que aparecieron durante las mismas y los criterios diagnósticos que se emplearon para cada una de ellas.

A continuación se muestra la tabla resumen del análisis de calidad de los estudios relacionados con el dispositivo Nanostim (Tabla 3).

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
			<b>Estudio LEADLESS I. Evaluation of a new cardiac pacemaker. NTC 01700244</b>			
Citas incluidas: Reddy <i>et al.</i> , <sup>13</sup> 2014 Knops <i>et al.</i> , <sup>14</sup> 2015 Reddy <i>et al.</i> , <sup>16</sup> 2016 Lakkireddy <i>et al.</i> , <sup>17</sup> 2017	<b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva multicéntrica <b>Objetivos:</b> Bien descritos <b>Periodo de realización:</b> Diciembre 2012 – abril 2013	<b>Número de participantes / grupo:</b> 33 pacientes  <b>Características participantes:</b> Bien especificadas aunque no recoge comorbilidades	<b>Intervención:</b> Implantación de un marcapasos sin cables/Nanositim™ LCP <b>Periodo de seguimiento:</b> 12 meses <b>Número de pérdidas:</b> Se especifican pero no se tienen en cuenta en los resultados	<b>Resultados:</b> Se describen adecuadamente las variables primarias y secundarias	<b>Comentarios:</b> Estudio cuyo diseño conlleva sesgos metodológicos importantes	Muy baja
			<b>The LEADLESS II pacemaker IDE study. NCT02030418</b>			
Cita abreviada: Reddy <i>et al.</i> , <sup>15</sup> 2015 Reddy <i>et al.</i> , <sup>16</sup> 2016 Lakkireddy <i>et al.</i> , <sup>17</sup> 2017	<b>Diseño:</b> Serie de casos <b>Objetivos:</b> Bien descritos <b>Periodo de realización:</b> Febrero 2014 – en curso (diciembre 2017)	<b>Número de participantes / grupo:</b> 526; aunque no es el total esperado <b>Características participantes:</b> Completas y bien especificadas No todos los participantes con el mismo nivel de desarrollo de la enfermedad	<b>Intervención:</b> La intervención estudiada es la implantación de un marcapasos sin cables/Nanositim™ LCP <b>Periodo de seguimiento:</b> No se especifica período total porque son resultados intermedios y aun están reclutando pacientes Media: 6,9 ± 4,2 meses <b>Número de pérdidas:</b> Específica análisis por intención de tratar pero aportan resultados con pérdidas a lo largo del seguimiento	<b>Resultados:</b> Se describen adecuadamente las variables primarias y secundarias	<b>Comentarios:</b> Estudio cuyo diseño conlleva sesgos metodológicos importantes	Muy baja

## Marcapasos MICRA

### Descripción general de los estudios

Se han identificado 3 grandes estudios (todos ellos financiados por *Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure*), desarrollados a nivel mundial para tratar de demostrar la eficacia y seguridad de este dispositivo en pacientes con indicación de estimulación cardiaca VVI y 4 estudios individuales (no asociados a los 3 anteriores por sus autores en las publicaciones identificadas):

#### **1. Micra transcatheter pacing study. NCT02004873.**

Serie de casos prospectiva<sup>18-25</sup>, desarrollada entre noviembre de 2013 y mayo de 2017 (fecha estimada de finalización pero sin constancia oficial de que el estudio esté realmente finalizado) en Australia, Austria, Canadá, China, República Checa, Dinamarca, Francia, Grecia, Hungría, India, Italia, Japón, Malasia, Holanda Serbia, Sudáfrica, Reino Unido, Estados Unidos y España.

Este estudio se puso en marcha con el objetivo de demostrar la eficacia y seguridad del marcapasos sin cables Micra™ en pacientes con indicación de estimulación cardiaca VVI(R), mayores de 18 años, que cumplieren los siguientes criterios de inclusión: indicación clase I o II de la ACC/AH/HRS 2008 de estimulación cardiaca ventricular unicameral (bradicardia debida a taquiarritmia auricular, enfermedad del nódulo sinusal, disfunción del nódulo aurículo ventricular u otras causas).

Como criterios de exclusión se establecieron los siguientes:

- Pacientes dependientes de marcapasos (ritmo de escape < 30 latidos/minuto). Este criterio de exclusión fue eliminado el 23 de julio de 2014 tras la presentación de los resultados de la evaluación temprana del rendimiento del dispositivo.
- Pacientes con implantación previa de alguno de los siguientes dispositivos: marcapasos convencional, desfibrilador cardioversor o dispositivo de resincronización cardiaca.
- Pacientes con angina inestable o con infarto agudo de miocardio en los últimos 30 días.
- Pacientes con implantes neuroestimuladores o cualquier otro dispositivo electrónico, válvula mecánica tricuspídea, implante en vena cava inferior o dispositivo de asistencia ventricular existente.
- Pacientes con obesidad mórbida o alteraciones anatómicas de la vena femoral que impidan el cateterismo.

- Pacientes que presenten intolerancia al material de fabricación del dispositivo (aleación de níquel y titanio) o hipersensibilidad a menos de 1 miligramo de dexametasona.
- Pacientes con esperanza de vida menor a 1 año, embarazo o en periodo de lactancia.

El tamaño total de población de este estudio fue de 726 pacientes, pero para el análisis de resultados como efectividad, seguridad, calidad de vida entre otros, se utilizaron subgrupos más pequeños. Esto pudo deberse probablemente a pérdida de datos, aunque en el estudio no se especifican estas. Así la cohorte de efectividad a los 12 meses de seguimiento fue de 630 pacientes y a los 24 meses de seguimiento de 58 pacientes; la cohorte de calidad de vida a los 3 meses fue de 504 pacientes; la cohorte para valoración de la pericia clínica en la implantación de 726 pacientes; el subgrupo de análisis de pacientes con umbrales de implantación  $> 1 \text{ V}$  a  $0,24$  milisegundos fue de 83 pacientes y la cohorte de seguridad a los 12 meses de seguimiento de 726 pacientes.

Entre sus variables primarias de resultado se incluyeron rendimiento eléctrico del dispositivo con umbrales de estimulación adecuados a los 6 meses de seguimiento ( $\leq 2 \text{ V}$  a  $0,24$  milisegundos) y estables (sin incrementos  $\leq 1,5 \text{ V}$  desde la implantación) y ausencia de complicaciones mayores relacionadas con el dispositivo o el procedimiento de implantación a los 6 meses de su colocación (187 días desde la intervención).

Entre las variables secundarias se encontraron la confirmación a los 6 meses del control automático de la estimulación ventricular, de la respuesta del dispositivo durante pruebas de esfuerzo, de la aparición de eventos adversos, rendimiento eléctrico, monitorización ambulatoria, calidad de vida y orientación del dispositivo. A los 12 meses, control del porcentaje libre de eventos adversos relacionados con el dispositivo o el procedimiento de implantación en  $> 82 \%$  de los pacientes.

## ***2. The Micra transcatheter pacing system post-approval registry. NTC02536118.***

Registro prospectivo<sup>26</sup>, con inicio en julio de 2015 y que actualmente sigue en curso (fecha estimada de fin agosto de 2026). Este estudio se lleva a cabo en centros de Estados Unidos, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Israel, Italia, Kuwait, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Polonia, Portugal, Rusia, Suiza, Emiratos Árabes Unidos, Reino Unido y España (Barcelona, Coruña, Santiago de Compostela, Toledo y Vitoria). El objetivo que persigue es el de confirmar la seguridad y eficacia del uso en la práctica clínica real del dispositivo sin cables Micra™, en pacientes con indicación de estimulación cardiaca VVI(R), tanto pediátricos como adultos. Entre sus criterios de inclusión se

especifica que debe existir intención de tratamiento con un dispositivo sin cables Micra™ y que la entrada al estudio debe ser previa a su implantación. Entre sus criterios de exclusión se encuentran los siguientes:

- Pacientes con imposibilidad para completar el seguimiento.
- Pacientes con criterios de exclusión determinados a nivel local.
- Pacientes que formen parte de otro estudio sobre fármacos o dispositivos médicos que puedan afectar a los resultados de este o bien que tengan planeada su entrada en algún estudio con estas características.

El tamaño total de población planeado es de 2450 pacientes, aunque sólo se han identificado datos relacionados con una cohorte a los 30 días de seguimiento de 795 pacientes en variables de seguridad y de 701 pacientes en variables de efectividad, de 39 pacientes a los 3 meses de seguimiento y de 25 a los 6 meses tras la implantación. La duración estimada del registro es de 11 años y entre las variables que pretenden analizar se encuentran:

- Variables primarias: aparición de complicaciones agudas a los 30 días de la implantación y supervivencia libre de complicaciones a largo plazo (más de 9 años de seguimiento).
- Variables secundarias: rendimiento del dispositivo (impedancia y umbral de estimulación a los 9 años), duración del dispositivo, aparición de complicaciones y revisión del dispositivo (incluye extracción, reemplazo y reposición).

### **3. *The Micra transcatheter pacing system continued access study protocol. NTC02488681.***

Serie de casos prospectiva<sup>25</sup> puesta en marcha con el objetivo de dar soporte científico al sistema Micra, en su uso en pacientes con indicación de estimulación cardiaca VVI(R) mayores de 18 años, durante la revisión de este dispositivo por la FDA. Se trató de un estudio desarrollado únicamente en Estados Unidos, entre junio de 2015 y julio de 2016.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los de los anteriores estudios, especialmente a los del estudio *Micra transcatheter pacing study* (NTC02004873) y el tamaño de población planeado fue de 285 pacientes, aunque sólo se han obtenido datos de 269 pacientes implantados con una media de seguimiento de  $2,4 \pm 2,4$  meses.

Actualmente no se han identificado estudios que utilicen únicamente la población reclutada para este estudio, por lo que no se dispone de más datos relacionados con el mismo.

Como sucedía con el anterior dispositivo (Nanostim), también se ha identificado una publicación<sup>25</sup> en la que se utiliza la población incluida en 2 de los estudios anteriores (NTC02004873 y NTC02488681) con el fin de hacer un seguimiento del número total de pacientes implantados con el dispositivo Micra y de la necesidad de revisión/recuperación/recambio del mismo, así como de los motivos para ello.

Según los datos<sup>25</sup> analizados en dicho estudio, el número total de pacientes con implantación de un dispositivo Micra<sup>TM</sup> incluido era de 989, con una media de seguimiento de  $12,6 \pm 7,6$  meses. Al tratarse de población de otros estudios, no se ofrecían datos sobre edad media de los pacientes, sexo, indicaciones de estimulación o comorbilidades presentadas por los mismos. En este mismo estudio se incluyó una cohorte histórica de pacientes con implantación de marcapasos convencional, con el objetivo de hacer una comparación en los resultados de necesidad de revisión entre estos y los pacientes con dispositivo sin cables Micra<sup>TM</sup>. No se aportaba ningún dato sobre las características demográficas y clínicas de la cohorte histórica, por lo que no se ha podido garantizar la homogeneidad entre ambas poblaciones, motivo por el que no se incluyen sus resultados en el presente informe.

#### ***4. Estudios individuales no asociados a los anteriores.***

Además de los grandes estudios descritos, se han identificado 4 estudios individuales, todos ellos series de casos<sup>27-30</sup>, en los que se realizaba la implantación de un dispositivo Micra<sup>TM</sup> a pacientes con indicación de estimulación VVI. En dos de ellos<sup>29,30</sup> se especificó la necesidad de que esos pacientes tuviesen contraindicación para recibir tratamiento con un marcapasos convencional por existir graves problemas de acceso venoso, en otro<sup>28</sup> se especificó que la población debía tener al menos 65 años de edad y otro<sup>27</sup> que los pacientes incluidos tuviesen previamente implantado un marcapasos convencional que debía ser extraído por infección grave. Cabe destacar que ninguno de los 4 explicitaba el establecimiento de criterios de exclusión.

Estos estudios se desarrollaron entre los años 2015 y 2016, con una duración de seguimiento que osciló entre 3 meses<sup>27,29</sup> y 1 año<sup>28</sup>, en países como Austria<sup>27</sup>, España<sup>28</sup>, Francia<sup>29</sup> y Grecia<sup>30</sup>. El tamaño de la población incluida fue pequeño en todos ellos, especialmente en dos<sup>27,30</sup> en los que sólo se incluyeron 6 pacientes, siendo el resto de series de 14 y 30 pacientes<sup>28,29</sup>.

Entre sus variables primarias de resultado se incluyeron rendimiento eléctrico del dispositivo<sup>28-30</sup>, tasa de éxito de implantación<sup>29</sup> y presencia de infección activa<sup>27</sup>. Entre las secundarias, aparición de complicaciones mayores y menores<sup>27-29</sup>, así como existencia de infección aguda o reinfección<sup>27</sup>.

## Descripción de la población

La edad media de la población osciló entre 75,2 y 75,9 años (desviaciones estándar, DE, de  $\pm 14,2$  y  $\pm 10,9$ ) en los grandes estudios (NTC02539118 y NTC02004873, respectivamente) mientras que en los estudios individuales se encontraba entre 67,6 y 79,4 años (DE:  $\pm 10,4$  y  $\pm 6,4$ ), siendo varones más de la mitad de ellos (entre el 58,7 – 83,3 % de los pacientes estudiados, salvo en una de las series individuales<sup>29</sup> donde el porcentaje para ambos sexos fue del 50 %).

Entre las indicaciones de estimulación, la más frecuente era la bradicardia asociada a taquiarritmia auricular persistente, seguida de la alteración sintomática del nódulo sinusal y bloqueo AV.

En cuanto a las comorbilidades presentadas por la población estudiada, las de presentación más frecuente fueron las siguientes:

- Hipertensión arterial<sup>18-28,30</sup>.
- Diabetes Mellitus<sup>18-30</sup>.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>18-29</sup>.
- Enfermedad de arteria coronaria<sup>18-27,29</sup>.
- Valvulopatía<sup>18-25,27-29</sup>.

En el estudio NTC02536118, los autores señalaban una serie de características de la población que podrían predisponer al uso de marcapasos sin cables. Según este estudio, el 20,9 % de su población los cumplía (166/795 pacientes) y eran los siguientes:

- Acceso venoso comprometido (72/795 pacientes).
- Riesgo o historia clínica previa de infección (70/795 pacientes).
- Necesidad de preservar los vasos venosos para hemodiálisis (38/795 pacientes).
- Trombosis (24/795 pacientes).
- Enfermedad valvular/prótesis valvular (8/795 pacientes).
- Otras (13/795 pacientes).

## Descripción de la intervención

En cuanto a la intervención, no todos los estudios aportaron información sobre el tiempo de implantación del dispositivo, oscilando la duración media entre  $34,1 \pm 15,3$  y  $45 \pm 7$  minutos, siendo los lugares de implantación especificados más frecuentes:

- Ápex<sup>18-25</sup>.
- Septum<sup>26</sup>.
- Septum apical<sup>27-29</sup>.

En la mayoría de los casos se necesitó  $\leq 2$  intentos de recolocación del dispositivo durante su implantación hasta alcanzar la localización adecuada (entre el 57 y el 77,3 % de las poblaciones incluidas). En ninguno de los estudios se aportaba información sobre la necesidad de utilizar más de un dispositivo sin cables durante el procedimiento.

Tan sólo uno de los grandes estudios (NTC02004873)<sup>18-25</sup> aportó datos sobre la duración de la estancia hospitalaria, presentando una media de  $2 \pm 2$  días y una mediana de 1 día.

En cuanto a la necesidad de altos requerimientos técnicos para la colocación del implante, el estudio *Micra transcatheter pacing study NTC02004873*, analizaba la influencia de la experiencia clínica sobre la aparición de complicaciones mayores asociadas al procedimiento de implantación, no encontrando asociación alguna entre el número de implantes y el porcentaje de eventos adversos graves identificados a los 30 días de seguimiento (*Odds ratio*, OR: 0,99; IC al 95 %: 0,95 – 1,04;  $p = 0,755$ ), ni tampoco entre la experiencia clínica y la aparición de derrame pericárdico como evento adverso identificado más frecuentemente (OR: 1,01; IC al 95 %: 0,96 – 1,07;  $p = 0,62$ ).

Sobre la necesidad de suspender la anticoagulación oral durante la colocación del implante, sólo uno de los estudios individuales 28 hacía referencia a este aspecto. En Martínez-Sande et al.<sup>28</sup> se detallaba que la colocación del implante se realizó en tratamiento con anticoagulantes orales con dicumarínicos ininterrumpidos en 23 de 30 pacientes (76,6 % de su población), con una razón normalizada máxima de 2,4. El 23,4 % de sus pacientes (4 de 30) tomaban anticoagulantes orales nuevos. En estos se omitió la dosis el día previo al implante y se reinició su administración el mismo día tras su colocación. En ningún caso se empleó terapia puente con heparina (30 de 30 pacientes, 100 %).

Para mayor detalle sobre las series de casos incluidas, en el Anexo 4 se muestran las correspondientes tablas de evidencia elaboradas para el análisis de las mismas.

## **Descripción de la calidad de los estudios incluidos**

Igual que con el dispositivo anterior, todos los estudios identificados fueron series de casos, presentando el grado más bajo de evidencia científica por no poseer grupo de control con el que poder determinar su efectividad.

Los criterios de inclusión y exclusión empleados en cada uno de los trabajos para seleccionar sus respectivas poblaciones estuvieron adecuadamente descritos y, además, resultando bastante homogéneos entre sí.

El número de pacientes fue muy reducido en los estudios individuales pero de mayor índole en los grandes estudios desarrollados a nivel mundial.

Además, se identificaron detalles completos de la intervención realizada en casi todos los estudios (salvo en NTC02488681), llegando a analizar la posible influencia de la experiencia clínica sobre la aparición de complicaciones mayores asociadas al procedimiento de implantación.

El periodo de seguimiento fue demasiado corto, en ningún caso se aportaron datos de implantación con un seguimiento mayor a 24 meses y tan sólo sobre una población de 58 pacientes de un total de 726 reclutados. Resultaría importante conocer la aparición de complicaciones a los 3 y 4 años de su implantación, datos que podrían ser aportados por el estudio NTC02536118 cuya duración prevista es de 11 años.

Según los autores, en ninguno de los estudios hubo pérdidas durante el seguimiento, sin embargo, a lo largo del mismo los datos disponibles fueron disminuyendo en número de pacientes, siendo este hecho mucho más intenso en las cohortes que valoran la efectividad del dispositivo.

Las pruebas realizadas durante el seguimiento quedaron perfectamente descritas en todas las series, así como las complicaciones que aparecieron durante las mismas y los criterios diagnósticos que se emplearon para cada una de ellas.

A continuación se muestra la tabla resumen del análisis de calidad de los estudios relacionados con el dispositivo Micra (Tabla 4).

Tabla 4. Descripción de la calidad de los estudios sobre marcapasos MICRA™					CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS	
<b>Citas incluidas:</b> Ritter <i>et al.</i> , <sup>16</sup> 2015 Ritter <i>et al.</i> , <sup>19</sup> 2015 Reynolds <i>et al.</i> , <sup>20</sup> 2016 Lloyd <i>et al.</i> , <sup>21</sup> 2016 Piccini <i>et al.</i> , <sup>22</sup> 2017 Duray <i>et al.</i> , <sup>23</sup> 2017 El Chami <i>et al.</i> , <sup>24</sup> 2017 Grubman <i>et al.</i> , <sup>25</sup> 2017	<b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva multicéntrica <b>Objetivos:</b> Bien descritos <b>Periodo de realización:</b> Noviembre 2013 – mayo 2017	<b>Estudio Micra transcatheter pacing study. NTC 02004873</b> <b>Número de participantes / grupo:</b> 726 pacientes <b>Características participantes:</b> Completas y bien especificadas	<b>Intervención:</b> Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ <b>Periodo de seguimiento:</b> 24 meses en efectividad 12 meses en seguridad 3 meses en calidad de vida <b>Número de pérdidas:</b> No se describen pérdidas durante el seguimiento pero no se analizan los datos sobre el total de la población reclutada. Sin embargo, en un subgrupo de análisis de pacientes con umbrales elevados durante la implantación si se identifican 11 pérdidas	<b>Resultados:</b> Se describen adecuadamente las variables primarias y secundarias pero según la variable y la duración del seguimiento, los resultados se van dando sobre un total de pacientes diferente	<b>Comentarios:</b> Estudio cuyo diseño conlleva sesgos metodológicos importantes	Muy baja
<b>Cita abreviada:</b> Roberts <i>et al.</i> , <sup>26</sup> 2017	<b>Diseño:</b> Registro de casos <b>Objetivos:</b> Bien descritos <b>Periodo de realización:</b> Julio 2015 – en curso (agosto 2026)	<b>Estudio Micra transcatheter pacing system post-approval registry. NCT02536118</b> <b>Número de participantes / grupo:</b> Planeados: 2450 A los 30 día: 795 (cohorte seguridad) y 701 (cohorte efectividad) <b>Características participantes:</b> Completas y bien especificadas	<b>Intervención:</b> Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ <b>Periodo de seguimiento:</b> Datos estimada: 11 meses Datos disponibles: 3 meses <b>Número de pérdidas:</b> Ninguna a los 3 meses	<b>Resultados:</b> Se describen adecuadamente las variables primarias y secundarias	<b>Comentarios:</b> Registro con el riesgo de sesgo que su propio diseño conlleva	Muy baja

**Tabla 4. Descripción de la calidad de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Continuación**

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p><b>Citas incluidas:</b> Grubman <i>et al.</i><sup>25</sup> 2017</p>	<p><b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva <b>Objetivos:</b> Bien descritos <b>Periodo de realización:</b> Junio 2015 – julio 2016</p>	<p><b>Número de participantes / grupo:</b> Planeados: 285 Sólo se han identificado datos de 269 <b>Características participantes:</b> No se han obtenido datos de las características de los participantes incluidos en este estudio</p>	<p><b>Intervención:</b> Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ <b>Periodo de seguimiento:</b> Media: 2,4 ± 2,4 meses <b>Número de pérdidas:</b> No se han obtenido datos al respecto</p>	<p><b>Resultados:</b> Resultados sobre necesidad de revisión, motivo de la misma, recambio del dispositivo y posibles eventos adversos relacionados con este procedimiento (datos acumulados del total de este estudio junto al NTC 02004873)</p>	<p><b>Comentarios:</b> No se han identificado datos aislados de este estudio, tan solo un estudio sobre revisión del dispositivo Micra en el que se incluyen todos los pacientes reclutados para este y otros estudios y el protocolo incluido en clinical.trial.gov</p>	Muy baja
<p><b>Cita abreviada:</b> Kypta <i>et al.</i><sup>27</sup> 2016</p>	<p><b>Diseño:</b> Serie de casos <b>Objetivos:</b> Bien descritos <b>Periodo de realización:</b> Septiembre – noviembre 2015</p>	<p><b>Número de participantes / grupo:</b> 6 pacientes <b>Características participantes:</b> Se especifica tipo de infección, edad, sexo, indicaciones de estimulación y comorbilidades</p>	<p><b>Intervención:</b> Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ <b>Periodo de seguimiento:</b> 6 meses Número de pérdidas: Ninguna</p>	<p><b>Resultados:</b> Resultados sobre presencia de infección activa tras retirada de sistema convencional, manejo de las mismas y presencia de complicaciones asociadas al dispositivo o a su implantación Rendimiento del dispositivo Micra.</p>	<p><b>Comentarios:</b> Serie de casos con las limitaciones metodológicas que incluye su propio diseño y con un tamaño muestral muy pequeño</p>	Muy baja

Tabla 4. Descripción de la calidad de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Continuación						
REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<b>Citas incluidas:</b> Martínez-Sande <i>et al.</i> <sup>28</sup> 2017	<b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva <b>Objetivos:</b> Bien descritos <b>Periodo de realización:</b> Junio 2015 – mayo 2016	<b>Número de participantes / grupo:</b> 14 pacientes <b>Características participantes:</b> Completa y bien especificadas	<b>Intervención:</b> Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ <b>Periodo de seguimiento:</b> Media: 5,3 ± 3,3 meses <b>Número de pérdidas:</b> No describen ninguna	<b>Resultados:</b> Resultados sobre rendimiento en la implantación y durante el seguimiento y complicaciones relacionadas con el procedimiento	<b>Comentarios:</b> Serie de casos con las limitaciones metodológicas que incluye su propio diseño	Muy baja
<b>Cita abreviada:</b> Da Costa <i>et al.</i> <sup>29</sup> 2017	<b>Diseño:</b> Serie de casos <b>Objetivos:</b> Bien descritos <b>Periodo de realización:</b> Mayo 2015 – julio 2016	<b>Número de participantes / grupo:</b> 6 pacientes <b>Características participantes:</b> Completa y bien especificadas	<b>Intervención:</b> Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ <b>Periodo de seguimiento:</b> 3 meses <b>Número de pérdidas:</b> Ninguna	<b>Resultados:</b> Resultados sobre rendimiento, éxito de implantación y ausencia de eventos adversos	<b>Comentarios:</b> Serie de casos con las limitaciones metodológicas que incluye su propio diseño y con un tamaño muestral pequeño	Muy baja
<b>Cita abreviada:</b> Sideris <i>et al.</i> <sup>30</sup> 2017	<b>Diseño:</b> Serie de casos <b>Objetivos:</b> Bien descritos <b>Periodo de realización:</b> Abril – noviembre 2016	<b>Número de participantes / grupo:</b> 6 pacientes <b>Características participantes:</b> Completa y bien especificadas	<b>Intervención:</b> Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ <b>Periodo de seguimiento:</b> 6 meses <b>Número de pérdidas:</b> Ninguna	<b>Resultados:</b> Resultados sobre rendimiento	<b>Comentarios:</b> Serie de casos con las limitaciones metodológicas que incluye su propio diseño y con un tamaño muestral pequeño	Muy baja

## Estudios descriptivos de un único caso

Como ya se ha mencionado previamente, en el presente informe se incluyen 11 descripciones de un solo caso<sup>31-41</sup> (2 correspondientes al dispositivo Nanostim<sup>31,32</sup> y 9 al dispositivo Micra<sup>33-41</sup>), con el objetivo de enriquecer los resultados correspondientes a la seguridad del marcapasos sin cables.

### Marcapasos Nanostim

Chang *et al.*<sup>31</sup> presentaron los resultados de un paciente con infecciones recurrentes del bolsillo del generador del marcapasos convencional debido a la enfermedad de Hansen (lepra, infección con *Mycobacterium leprae*) que le provocó fragilidad extrema de la piel y de los tejidos blandos, con predisposición a la erosión del dispositivo, infecciones bacterianas secundarias y sepsis. Se implantó el marcapasos sin cables Nanostim como una opción con las propiedades tecnológicas más ideales para abordar el riesgo de infecciones recurrentes, por no mantener contacto directo con la piel o tejidos blandos superficiales.

En el estudio de Vernier *et al.*<sup>32</sup> se describía el caso de un paciente con un marcapasos Nanostim<sup>TM</sup> por una bradiarritmia que presenta una cardioversión eléctrica durante una cirugía. A los 4 meses de la implantación y durante una cirugía cardíaca programada, el paciente desarrolló una fibrilación ventricular durante la reperfusión cardíaca que requirió la realización de dos descargas eléctricas.

### Marcapasos MICRA

El estudio de Karim *et al.*<sup>33</sup> presentaba la primera extracción exitosa de un marcapasos Micra, 3 semanas después de la implantación inicial del dispositivo.

Karjalainen *et al.*<sup>34</sup> presentaron el caso de una paciente con un marcapasos convencional implantado hacía 18 años, con un umbral de estimulación ventricular elevado. Dado que la paciente estaba en fibrilación auricular, optaron por un marcapasos sin cable ya que sólo necesitaba estimulación ventricular unicameral.

Kypta *et al.*<sup>35</sup> describieron el primer estudio de la implantación temporal de un marcapasos sin cable en un paciente con una infección grave en dos dispositivos previos, con parámetros hemodinámicos y ritmo inestable.

Mickus *et al.*<sup>36</sup> evaluaron la seguridad perioperatoria de un paciente con un marcapasos sin cable que fue sometido a dos intervenciones quirúrgicas en un intervalo de 3 meses. La primera consistió en una mandibulectomía parcial para la resección de un carcinoma epidermoide oral.

La segunda fue producto de una traqueotomía seguida de una resección mandibular adicional.

Holm *et al.*<sup>37</sup> presentaron el caso de una paciente con múltiples complicaciones tanto durante el procedimiento de implantación de un marcapasos sin cables Micra, como durante el seguimiento.

Lau *et al.*<sup>38</sup> mostraron la implantación de un marcapasos Micra como alternativa en una paciente que presentaba limitación de acceso por la vena subclavia e insuficiencia renal en estadio final.

En el estudio de Pachón *et al.*<sup>39</sup> se presentaron los datos de una paciente con prótesis valvular mecánica a la que se le implantó un marcapasos Micra™.

Según el estudio de Sanhoury *et al.*<sup>40</sup>, el marcapasos sin cables fue la opción para una paciente en la que existía bloqueo de acceso venoso bilateral y presentaba afectación de las vías de estimulación, ya que el sistema de estimulación epicárdico previo había fallado.

Finalmente, el estudio publicado por Soejima *et al.*<sup>41</sup> presentó el caso de un paciente con un marcapasos Micra™ implantado que se sometió a una exploración con resonancia magnética. La resonancia magnética emplea un campo magnético estático, un campo electromagnético con gradiente variable en el tiempo y un campo electromagnético de radiofrecuencia, todos los cuales podrían interactuar potencialmente con el dispositivo Micra. El marcapasos Micra está equipado con la función *MRI SureScan*, que permite que un paciente se someta de manera segura a una resonancia magnética, a diferencia de los sistemas de estimulación tradicionales, reduciendo o eliminando los riesgos asociados a la resonancia. Teóricamente, el riesgo global con el marcapasos Micra se reduce considerablemente debido a su pequeño tamaño y la ausencia de cables.

## Resultados de efectividad

### Marcapasos NANOSTIM™

- 1. Parámetros eléctricos de estimulación / Rendimiento eléctrico a corto, medio y largo plazo.** Los dos estudios incluidos para su análisis sobre implantación del marcapasos Nanostim ofrecían datos sobre umbral de estimulación, amplitud de onda R e impedancia a lo largo de todo el seguimiento (12 meses, datos a corto plazo), sin presentar demasiadas diferencias entre ambas series pero correspondiendo los valores más bajos al estudio LEADLESS II.

- a. **Umbral de estimulación:** osciló entre  $0,75 \pm 0,53$  y  $0,83 \pm 0,45$  V en la implantación y entre  $0,39 \pm 0,18$  y  $0,58 \pm 0,31$  V a los 12 meses de seguimiento. Además, el estudio LEADLESS I analizó las posibles diferencias en estos parámetros entre pacientes en los que fue necesaria una recolocación del dispositivo durante su implantación y aquellos en los que no se necesitó, sin encontrar ninguna diferencia significativa hasta el año de seguimiento.
  - b. **Amplitud de onda R:** para esta variable, sólo el estudio LEADLESS II ofrecía datos durante su implantación y al alta, siendo de  $7,8 \pm 2,9$  mV y  $8,5 \pm 3$ mV, respectivamente. Por su parte, el estudio LEADLESS I identificó un aumento estadísticamente significativo de este valor entre los valores medios recogidos durante su implantación y a los 3 meses de seguimiento ( $+2,3$  mV;  $p < 0,0001$ ). A los 6 y 12 meses de seguimiento, sí se disponía de datos procedentes de ambos estudios, con valores que oscilaron entre  $9,5 \pm 2,9 - 10,6 \pm 2,6$  mV y  $9,2 \pm 2,9 - 10,3 \pm 2,2$ , respectivamente.
  - c. **Impedancia de estimulación:** como en el caso anterior, sólo se dispone de los valores procedentes del estudio LEADLESS II durante la implantación y al alta, siendo de  $700 \pm 295$  y  $651 \pm 198$  Ohms, respectivamente. Para esta variable, el estudio LEADLESS I no encontró ninguna diferencia significativa durante su seguimiento ( $p = 0,0002$ ). Finalmente, a los 6 y 12 meses los valores oscilaron entre  $486 \pm 136 - 625 \pm 205$  y  $456 \pm 11 - 627 \pm 209$  Ohms.
2. **Compatibilidad del marcapasos sin cables con aparatos electromagnéticos.** En el estudio LEADLESS I se comprobó la funcionalidad del modo magnético del dispositivo (estimulación VOO a 90 latidos por minuto) antes del alta de los pacientes, resultando funcionales en todos ellos (31/33 pacientes) salvo en 1 caso en el que el paciente falleció antes de abandonar el centro y otro al que no se le realizaron estas pruebas hasta los 12 meses de la implantación por descuido del personal clínico.
  3. **Respuesta del dispositivo al test de la marcha de 6 minutos.** A las 2 y 6 semanas tras la implantación del dispositivo, 29/33 pacientes incluidos en el estudio LEADLESS I pasaron esta prueba. Los 4 pacientes restantes corresponden a los 2 descritos anteriormente y a otros 2 con uso de silla de ruedas.

**4. Modo de estimulación del marcapasos.** Por protocolo, en el estudio LEADLESS I la implantación del dispositivo se hacía en modo VVI (33/33 pacientes), pasando a modo VVIR a las 6 semanas el 33,3 % de la población a estudio (11/33 pacientes), a las 12 semanas el 36,36 % (12/33 pacientes), a los 6 meses el 54,54 % (18/33) y al año el 57,57 % (19/33). El estudio LEADLESS II sólo ofrece datos de porcentaje de estimulación ventricular al alta, siendo del  $38,7 \pm 36,9$  %, y al año del  $51,6 \pm 39,1$  %.

**5. Calidad de vida de los pacientes.** Los resultados relacionados con esta variable han sido adoptados del informe del LBI<sup>2</sup>. En él se detalla que en el estudio LEADLESS II, sobre una cohorte de 468 pacientes, se obtuvieron mayores resultados de calidad de vida utilizando la escala EuroQol EQ-5D 3L, a las 12 semanas tras la implantación del dispositivo, en comparación con los resultados obtenidos antes del alta hospitalaria (antes del alta:  $0,805 \pm 0,222$ ; a las 12 semanas:  $0,838 \pm 0,178$ ;  $p < 0,01$ ).

En el Aexo 4 se muestra la descripción detallada de los resultados de efectividad del marcapasos Nanostim.

## Marcapasos Micra™

**1. Parámetros eléctricos de estimulación/Rendimiento eléctrico a corto, medio y largo plazo.** Todos los estudios incluidos para su análisis sobre implantación del marcapasos Micra, a excepción del estudio NTC02488681, ofrecían datos sobre umbral de estimulación, amplitud de onda R e impedancia a lo largo de todo el seguimiento (datos a corto plazo: 3, 6 y 12 meses; salvo el estudio NTC 02004873 que aportaba datos a 24 meses).

a. **Umbral de estimulación:** osciló entre  $0,5 \pm 0,53$  y  $1 \pm 0,25$  V en la implantación, entre  $0,4 \pm 0,1$  y  $0,51 \pm 0,22$  V a los 3 meses y entre  $0,49$  y  $0,83 \pm 0,17$  V a los 6 meses de seguimiento. Además, el estudio individual de Martínez-Sande *et al.*<sup>28</sup> especificó que a los 12 meses, 4 de sus 30 pacientes presentaban umbrales de estimulación adecuados con valores  $\leq 1$  V a 0,24 milisegundos, con una media de 0,54 V. Para esta variable, el estudio NTC02004873 desarrolló un análisis con el fin de estudiar posibles factores asociados a umbrales de estimulación elevados en el momento de la implantación. Así, encontraron un único factor asociado, el uso de más de un dispositivo durante la implantación (OR: 1,38; IC al 95 %: 1,19 – 1,61;  $p < 0,001$ ), y otro factor con cierta relación marginal, la localización apical

del dispositivo (OR: 1,76; IC al 95 %: 0,99 – 3,12;  $p = 0,053$ ). En este mismo estudio se aportaron también datos comparativos para ver la existencia de una posible disminución de estos valores entre el momento de la implantación y los 3 meses de seguimiento, no encontrando ninguna relación significativa entre ambos (disminución de 0,06 V;  $p = 0,057$ ). Además, incluyeron datos a los 12 meses de 630 pacientes y de 58 pacientes a los 2 años de seguimiento (de un total de 726). Según su análisis, a los 12 meses obtuvieron umbrales de estimulación adecuados 586 pacientes de los 630, con un valor medio de  $0,6 \pm 0,38$  V (44/630 pacientes con umbrales  $> 1$  V) y a los 24 meses el número de pacientes con umbrales menores o iguales a 1 fue de 56, de un total de 58 pacientes, con valor medio de  $0,53 \pm 0,23$  V (2/58 pacientes con umbrales  $> 1$  V).

- b. **Amplitud de onda R:** osciló entre  $5,8 \pm 0,75$  y  $12 \pm 6$  mV en la implantación, entre  $12,4 \pm 5,5$  y  $16,1 \pm 5,2$  mV a los 3 meses, entre  $8 \pm 0,89$  y  $14,9$  mV a los 6 meses y entre  $14,4$  y  $15,1$  mV al año de seguimiento. El estudio NTC02004873 identificó un aumento significativo en esta variable al comparar sus resultados en implantación (correspondientes a un total de 690 pacientes) con los obtenidos a los 3 meses de seguimiento (sobre un total de 60 pacientes), recogiendo un incremento de  $4,4$  mV a los 3 meses ( $p < 0,0001$ ).
- c. **Impedancia de estimulación:** osciló entre  $605 \pm 154$  y  $780 \pm 210$  Ohms en la implantación, entre  $575,8$  y  $651 \pm 130$  Ohms a los 3 meses, entre  $572 \pm 115$  y  $600 \pm 70,71$  Ohms a los 6 meses y entre  $560$  y  $596$  Ohms a los 12 meses. Tan sólo el estudio NTC02004873 aportó datos a los 24 meses de seguimiento de 60 pacientes, todos ellos con valor de impedancia mayor a 600 Ohms. Como sucedía en la variable anterior, este mismo estudio identificó una disminución de 68 Ohms (en este caso no significativa,  $p = 0,006$ ) entre los valores de implantación (en 720 pacientes) y los obtenidos a los 3 meses de seguimiento (en 60 pacientes).

**2. Respuesta del dispositivo a pruebas de esfuerzo.** El estudio NTC02004873 fue el único que aportó datos sobre esta variable. A los 3 y 6 meses de seguimiento, los investigadores sometieron a los pacientes a pruebas de esfuerzo (42 pacientes, 69 pruebas). De los 42 pacientes, 20 de ellos realizaron 30 pruebas en las que fueron capaces de completar 4 o más etapas de las incluidas en cada una de ellas.

- 3. Modo de estimulación del marcapasos.** El estudio NTC02004873 fue el único que aportó información al respecto, con 76 pacientes de un total de 140 (54 %) en modo VVIR a los 3 meses de seguimiento tras superar un test corto de la marcha.
- 4. Calidad de vida de los pacientes.** Los resultados relacionados con esta variable han sido adoptados del informe del LBI<sup>2</sup>. En él se detallaba que en el estudio NTC02004873, sobre una cohorte de 48 pacientes, se obtuvieron mayores resultados de calidad de vida utilizando la escala SF-36 a 3 meses de seguimiento, tanto en el componente físico como en el componente mental, presentando los siguientes incrementos:
- Componente físico:** antes del implante 36,9 y a los 3 meses 38,7; incremento de +5 % ( $p < 0,05$ ).
  - Componente mental:** antes del implante 47,8 y a los 3 meses 51,4; incremento de +8 % ( $p < 0,05$ ).
- 5. Satisfacción de los pacientes.** Los resultados relacionados con esta variable han sido adoptados del informe del LBI<sup>2</sup>. En él se especificaba que en el estudio NTC02004873, después de 3 meses de seguimiento, el 90 % de los pacientes estaba muy satisfecho o satisfecho con su recuperación, el 96 % con su apariencia física y el 72 % con su nivel de actividades de la vida diaria. Tan sólo el 4 % de la población encuestada se encontraba insatisfecha con su recuperación y el 5 % con su capacidad para realizar actividades cotidianas.

En el Anexo 4 se muestra la descripción detallada de los resultados de efectividad del marcapasos Micra.

## Resultados de seguridad

### Marcapasos NANOSTIM™

Los estudios identificados sobre el dispositivo implantable Nanostim mostraron una tasa de éxito del implante elevada, con valores que oscilaban entre el 95,5 – 97 %. Del total de población portadora de este dispositivo, se publicaron 41 casos de morbilidad global relacionada con el implante (41casos/1426 pacientes), de los que:

- 4 casos tras 2 años de seguimiento (media  $2,6 \pm 0,4$  años), ninguno de ellos dependiente de marcapasos.
- 37 tras  $0,7 \pm 0,5$  años desde el implante.

En relación a la mortalidad, los casos identificados oscilaron entre 1/33 para el estudio LEADLESS I y 28/526 para el LEADLESS II (porcentajes de aparición del 3 y 5,3 % respectivamente).

- En el primer caso, estudio LEADLESS I, la defunción tuvo lugar a los 18 días de la implantación del dispositivo por ICTUS, no relacionado con el procedimiento ni con el dispositivo.
- Los casos de defunción del estudio LEADLESS II se produjeron:
  - A los 6 meses de la implantación: 19 casos (68 % de las defunciones).
  - Entre 6 – 12 meses: 8 casos (28 %).
  - > 12 meses: 1 caso (4 %).

La edad media de estos casos fue de  $79.1 \pm 10,9$  años (rango 40 – 97), clasificándose como:

- **Mortalidad asociada al procedimiento de implantación pero no al dispositivo:** 2 casos (7,1 % del total de la mortalidad).
- **Mortalidad cardiovascular:** 4 casos (14,3 %).
- **Otras causas:** 22 casos (78,6 %).

De forma general, ninguno de los estudios sobre marcapasos Nanostim recogieron la aparición de eventos adversos menores a corto ni a medio plazo, siendo el porcentaje de eventos adversos mayores el siguiente:

- En el estudio LEADLESS I de 6 % (2 casos).
- En el estudio LEADLESS II del 6,5 % para eventos adversos relacionados con el dispositivo (identificación de 40 eventos en 34 pacientes a los 6 meses de seguimiento) y del 5,5 % para eventos adversos no relacionados con el dispositivo (36 eventos en 29 pacientes a los 6 meses de seguimiento).

A continuación se describen de forma más detallada los principales eventos descritos en cada uno de los estudios analizados:

- 1. Perforación cardiaca.** La producción de perforación cardiaca osciló entre 1 y 8 casos (porcentaje de aparición de 3,03 y 1,6 %, respectivamente), 6 con desarrollo de taponamiento cardiaco, 1 con derrame pericárdico y otro con perforación sin necesidad de intervención
- 2. Síncope.** Durante el estudio LEADLESS I no se recogió ningún caso de síncope, dándose 2 episodios no asociados al dispositivo en el LEADLESS II (0,2 %).
- 3. Complicaciones vasculares.** Hasta la publicación del estudio LEADLESS II no se recogió ningún caso de complicación vascular, apareciendo 6 eventos tras los 6 primeros meses de seguimiento (1,2 %). Entre estas

complicaciones destacaron sangrado y pseudoaneurisma, con 2 casos de cada tipo (0,4 % respectivamente).

#### **4. Arritmias durante el procedimiento de implantación del dispositivo.**

En el estudio LEADLESS II se recogieron 6 casos:

- a. Relacionados con el dispositivo: 3 casos (0,6 %) correspondientes a 1 asistolia (0,2 %) y 2 taquicardias ventriculares o fibrilación ventricular (0,4).
- b. No relacionados con el dispositivo: otros 3 casos correspondientes a 1 fibrilación auricular (0,2 %) y 2 fibrilaciones ventriculares o taquicardias ventriculares (0,4 %).

#### **5. Incremento del umbral de estimulación que pueda generar la necesidad de retirada del dispositivo y su reimplantación.**

El estudio LEADLESS I no identificó ningún cambio de umbrales > 0,25 mV entre los 3 y 12 meses de seguimiento, sin embargo, en el estudio LEADLESS II se comunicaron 4 casos (4/156 pacientes) a los 6 meses de la implantación, que necesitaron la colocación de un nuevo dispositivo.

#### **6. Migración del dispositivo durante su implantación debido a una inadecuada fijación del mismo.**

Se dieron 2 casos en el estudio LEADLESS II, de los que no se aportó mayor información que su porcentaje de aparición (0,4 %).

#### **7. Migración del dispositivo tras su correcta implantación.**

Se identificaron un total de 7 casos con cambios de localización del dispositivo Nanostim tras su colocación en una correcta posición.

En el estudio LEADLESS I se identificó 1 caso (3 %) de migración del dispositivo a ventrículo izquierdo a través del foramen oval. La decisión terapéutica fue la retirada del mismo (procedimiento de recuperación con una duración de 6 minutos) y la nueva implantación de otro Nanostim en la posición correcta.

En el estudio LEADLESS II se identificaron 6 casos (1,1 %) a los  $8 \pm 6,4$  días de la implantación (rango de 1 – 14 días). Los dispositivos migraron a la arteria pulmonar en 4 de los casos y a la vena femoral derecha en los otros 2, siendo todos recuperados de forma percutánea. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de casos migrados correspondientes a dispositivos implantados en localización apical frente a los de localización no apical ( $p = 0,42$ ).

#### **8. Otros.**

En la tabla 5 se detallan el resto de eventos adversos graves identificados en el estudio LEADLESS II, clasificándolos según su relación con la intervención.

## Necesidad de recuperación/recambio del dispositivo implantado

Del total de pacientes con marcapasos Nanostim, a fecha 31 de marzo de 2017, se identificaron 73 casos con intento de recuperación del mismo (73/1423 pacientes). La intervención fue llevada a cabo con éxito en 66 pacientes (90,4 % de éxito del procedimiento de recuperación), presentando los dispositivos una duración que osciló entre 1 día y 4 años. Los motivos detallados para llevar a cabo el procedimiento de recuperación fueron los siguientes:

- Incremento de los umbrales de estimulación (8/73).
- Necesidad de *upgrade* a estimulación biventricular o desfibrilador, principalmente por deterioro de la función del ventrículo izquierdo (9/73).
- Retirada electiva (2/73).
- Agotamiento prematuro de la batería (8/73).
- Retirada profiláctica en pacientes dependientes de marcapasos tras el aviso emitido por la compañía fabricante (46/73).

De entre los 73 intentos de recuperación se identificó un total de 5 eventos adversos relacionados con el procedimiento de recuperación:

- **Menores:** 3 casos de lesión de válvula tricúspide sin secuelas a los 3 meses ni evidencias ecográficas.
- **Mayores:** 1 caso de fístula AV y 1 caso de migración a arteria pulmonar por mal anclaje del dispositivo al sistema de recuperación.

## Agotamiento prematuro de la batería

Tras el aviso sobre los fallos en la duración de la batería de este dispositivo, los estudios analizados encontraron 34 fallos por agotamiento prematuro de la misma (34 fallos/1423 pacientes). La duración media de estas baterías fue de  $140 \pm 70$  días, con un rango que osciló entre 31 – 353 días.

Estos fallos se identificaron en Europa (30 casos), Estados Unidos (3 casos) y Australia (1 caso) y el manejo de los pacientes consistió en:

- Recuperación del dispositivo e implantación de un nuevo marcapasos sin cables: 6/34 casos.
- Recuperación del dispositivo e implantación de un marcapasos convencional: 2/34 casos.
- Abandono del marcapasos sin cables e implantación de uno convencional: 16/34 casos.
- Abandono del marcapasos sin cables e implantación de un nuevo marcapasos sin cables: 2/34 casos.
- Abandono del marcapasos sin cables y observación de la situación clínica sin colocación de ningún otro dispositivo: 8/34 casos.

## Abandono del dispositivo implantado sin recuperación

Según los estudios analizados, tras el aviso de los fallos por parte de la industria se han producido 115 abandonos de dispositivos Nanostim previamente implantados (115/1423 pacientes). De ellos, 107 pacientes recibieron un marcapasos convencional y a 8 se les implantó un nuevo marcapasos sin cables (incluyendo el Nanostim).

**Tabla 5. Otros eventos adversos graves del estudio LEADLESS II**

Evento adverso	N eventos	N pacientes	% eventos
<b>Eventos adversos graves relacionados con el dispositivo</b>			
Hemotórax	1	1	0,2
Angina	1	1	0,2
Pericarditis	1	1	0,2
Confusión y afasia agudas	1	1	0,2
Disartria y letargia tras implantación	1	1	0,2
Nefropatía por contraste	1	1	0,2
Hipotensión ortostática con debilidad	1	1	0,2
Debilidad en pierna izquierda durante implantación	1	1	0,2
Probable embolismo pulmonar	1	1	0,2
AVC isquémico	1	1	0,2
<b>Eventos adversos graves no relacionados con el dispositivo</b>			
Fallo renal agudo	2	2	0,4
Angina	2	2	0,4
FA con respuesta ventricular rápida	1	1	0,2
Bacteriemia	1	1	0,2
Parálisis de Bell	1	1	0,2
Embolismo pulmonar bilateral con infarto pulmonar	1	1	0,2
Cambio en status mental	1	1	0,2
Mareo	3	2	0,4
Insuficiencia cardíaca	4	4	0,8
Insuficiencia cardíaca y gota	1	1	0,2
Hipertensión grave	1	1	0,2
Infección por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilín resistente	1	1	0,2
Infarto de miocardio	1	1	0,2
Palpitaciones	1	1	0,2
Derrame pericárdico tras colocación de cable en epicardio	1	1	0,2
Disminución de fracción de eyección	1	1	0,2
Convulsiones de nueva aparición	1	1	0,2
Sepsis	2	2	0,4
Dificultad para respirar	1	1	0,2
AVC	1	1	0,2
Retención urinaria	1	1	0,2
Vértigo	1	1	0,2

FA: fibrilación auricular; AVC: accidente vasculocerebral.

## Marcapasos Micra

Los estudios identificados sobre el dispositivo implantable Micra mostraron una tasa de éxito del implante elevada, con valores que oscilaron entre el 99,17 – 100 %. Según la publicación de Grubman *et al.*<sup>25</sup>, en la que se combinaban las poblaciones de los estudios NTC02004873 y 02488681, el número de pacientes total implantados con Micra de forma exitosa fue de 989.

Del total de población portadora de este dispositivo, no se publicó ningún caso de morbilidad global, identificándose sólo 2 casos de morbilidad cardíaca relacionada con el dispositivo o el procedimiento en dos de las series de casos individuales<sup>28,29</sup>.

En relación a la mortalidad, los casos identificados oscilaron entre 77/726 para el estudio NTC02004873 y 22/795 para el NTC02536118 (en el resto de estudios incluidos no se describió ningún caso de muerte, independientemente de sus causas).

- En el primer caso, estudio NTC02004873, las causas de las 77 defunciones identificadas fueron las siguientes:
  - 32 por causas cardiovasculares:
    - 10 paradas cardiorrespiratorias.
    - 22 causas cardíacas no súbitas.
  - 43 causas no cardíacas.
  - 2 de origen desconocido.
- En el segundo caso, estudio NTC02536118, las causas de las 22 defunciones identificadas fueron:
  - 1 relacionada con el procedimiento de implantación del dispositivo (al día siguiente de su colocación, el paciente desarrolló edema de pulmón).
  - 21 no se detalló información al respecto.

De forma general, ninguno de los estudios sobre marcapasos Micra recogió la aparición de eventos adversos menores a corto ni a medio plazo. En relación a la aparición de eventos adversos mayores, se describieron los siguientes casos:

- En el estudio de Martínez-Sande *et al.*<sup>28</sup> se identificó un derrame pericárdico moderado sin repercusión hemodinámica (1 evento adverso en un total de 30 pacientes a los 12 meses de seguimiento).
- En el estudio NTC02536118 se identificaron 13 eventos, ocurridos en 12 pacientes de un total de 795, a los 30 días de seguimiento. Entre ellos se encontraron los siguientes:

- Trombosis venosa profunda: 1 caso en un paciente de 795 totales (0,13 %).
- Complicaciones en el lugar de la punción: 6 casos en 6 pacientes (0,75 %).
- Efusión/perforación cardíacas: 1 caso en 1 paciente (0,13 %).
- Problemas de estimulación cardíaca: 2 casos en 2 pacientes (0,25 %), uno por desplazamiento del dispositivo (0,13 %) y otro por problemas en la capacidad de estimulación del mismo (0,13 %).
- Otras causas: 3 casos en 3 pacientes (0,38 %), uno por dolor pectoral (0,13 %), otro por edema pulmonar (0,13 %) y otro por sepsis (0,13 %).
- En el estudio NTC02004873 se describieron 32 eventos, ocurridos en 29 pacientes de un total de 726 incluidos. Estos eventos aparecieron:
  - **A los 30 días de seguimiento:** 24 eventos en 21 pacientes (2,89 %), entre ellos:
    - 2 casos de embolismo y trombosis (0,28 %): 1 trombosis venosa profunda (0,14 %) y 1 embolismo pulmonar (0,14 %).
    - 5 casos de complicaciones en el lugar de punción (0,69 %): 4 fístulas arterio-venosas (0,55 %) y 1 pseudoaneurisma vascular (0,14 %).
    - 10 casos de perforación/efusión cardíaca (1,38 %).
    - 2 casos de incremento de umbrales de estimulación (0,28 %).
    - 1 caso de infarto agudo de miocardio (0,14 %).
    - 4 casos de fallo cardíaco (0,55 %).
    - 1 caso de acidosis metabólica (0,14 %).
    - 1 caso de síndrome de marcapasos (0,14 %).
    - 1 caso de síncope (0,14 %) y otro de presíncope (0,14 %).
  - **Entre 30 días y 6 meses de seguimiento:** 6 eventos en 6 pacientes (0,83 %), entre ellos:
    - 1 caso de perforación/efusión cardíaca (0,14 %).
    - 1 caso de síndrome de marcapasos (0,14 %).
    - 4 casos de otras causas no especificadas (0,55 %).
  - **Más de 6 meses de seguimiento:** 2 eventos en 2 pacientes (0,28 %), ambos de fallo cardíaco.

Según el estudio NTC02004873, el evento adverso más frecuentemente asociado al procedimiento de implantación fue el derrame pericárdico, con 13 casos en un total de 726 pacientes estudiados. Se asoció a determinadas características de los pacientes, tales como edad avanzada,

bajo índice de masa corporal, género femenino, infarto de miocardio previo, EPOC y enfermedad respiratoria crónica. El manejo de estos casos fue el siguiente:

- 7 pericardiocentesis.
- 2 intervenciones quirúrgicas.
- 4 hospitalizaciones sin intervención quirúrgica.

A continuación se describen de forma más detallada los principales eventos especificados en cada uno de los estudios analizados:

- 1. Infecciones sistémicas.** En las grandes series se identificaron un total de 34 infecciones sistémicas (1/795 pacientes en el estudio NTC02536118 y 33/726 pacientes en el estudio NTC02004873), todas ellas clasificadas como eventos no relacionados con el dispositivo o la intervención.
- 2. Perforación cardiaca.** La producción de perforación cardiaca osciló entre 5 y 11 casos en las grandes series de casos (0,63 % y 1,52 % de sus respectivas poblaciones). De los 5 eventos aparecidos en el estudio NTC02536118, 3 de ellos no necesitaron tratamiento, mientras que 2 requirieron de drenaje. Estos eventos se dieron en 5 pacientes que presentaban los siguientes factores de riesgo:
  - a. Edad avanzada (2/5 con más de 75 años).
  - b. Género femenino (4/5).
  - c. Bajo índice de masa corporal (1/5 con menos de 20 kg/m<sup>2</sup>).
  - d. Historia previa de EPOC (2/5).
- 3. Endocarditis.** Sólo se identificaron 2 casos de endocarditis en el estudio NTC02004873 (2/726 pacientes; 0,28 %).
- 4. Síndrome de marcapasos.** Sólo se identificó 1 caso en el estudio NTC02004873 (1/726 pacientes; 0,14 %).
- 5. Síncope.** El estudio NTC02004873 aportó datos de un caso de presíncope y otro de síncope (2/726 pacientes; 0,28 %). En el resto de estudios no se identificó ningún otro caso.
- 6. Complicaciones en el lugar de la punción.** Sólo identificadas en las grandes series (NTC02004873 y NTC02536118), 5 casos en cada una (5/726 y 5/795 pacientes respectivamente). Entre ellas:
  - 5 fístulas arteriovenosas (4/726 pacientes; 0,55 % y 1/795 pacientes; 0,13 %).
  - 2 pseudoaneurismas vasculares (1/726 pacientes; 0,14 % y 1/795; 0,13 %).

- 2 hematomas (2/795 pacientes; 0,26 %).
- 1 hemorragia en el lugar de la punción (1/795 pacientes; 0,13 %).
- 1 fístula linfática persistente (1/795 pacientes; 0,13 %).

**7. Complicaciones vasculares.** Sólo identificadas en las grandes series de casos. Entre ellas destacan 2 trombosis venosas profundas (1/726 pacientes; 0,14 % y 1/795 pacientes; 0,13 %) y 1 embolismo pulmonar (1/726 pacientes; 0,14 %).

**8. Arritmias durante el procedimiento de implantación del dispositivo.** En el estudio NTC02004873 se recogieron 9 casos a los 3 meses de seguimiento (140/726 pacientes):

- 4 bloqueos AV transitorios.
- 2 bloqueos de rama derecha.
- 2 taquicardias ventriculares.
- 1 fibrilación ventricular.

**9. Incremento del umbral de estimulación que pueda generar la necesidad de retirada del dispositivo y su reimplantación.** Ningún estudio identificó cambio de umbrales salvo el estudio NTC02004873 que comunicó 2 casos (2/726 pacientes; 0,28 %) a los 30 días de la implantación, que necesitaron la colocación de un nuevo dispositivo.

**10. Migración del dispositivo tras su correcta implantación.** No se identificó ningún caso, salvo 1 dispositivo en el estudio NTC02536118 a los 2 días de su implantación, debido a un mal anclaje de dos de sus agujas. La recolocación del mismo se realizó rápidamente sin originar más complicaciones.

## Necesidad de recuperación/recambio del dispositivo implantado

Del total de pacientes con marcapasos Micra, la publicación de Grubman *et al.*<sup>25</sup> en la que se agrupaban las poblaciones de los estudios NTC02004783 y NTC02488681, identificó 11 revisiones del dispositivo en 10 pacientes, sobre un total de 989 pacientes. Los motivos detallados para llevar a cabo el procedimiento de revisión fueron clasificados según se tratase de una revisión temprana (6 primeros meses tras el implante), entre 5 y 104 días tras la implantación, o tardía (después de 6 meses), entre 229 y 430 días tras su colocación:

- Revisión temprana: 5 de las 11 revisiones realizadas.
  - Incremento de los umbrales de estimulación (3/11).
  - Empeoramiento clínico de la insuficiencia cardiaca (1/11).
  - Síndrome de marcapasos (1/11).

- Revisión tardía: 6 de las 11 realizadas.
  - Empeoramiento clínico de la insuficiencia cardiaca (2/11).
  - Síndrome de marcapasos (1/11).
  - Endocarditis en válvula protésica a los 430 días (1/11).
  - Agotamiento de la batería a los 406 días (1/11).
  - Retirada electiva (1/73).

De las 11 revisiones, en 7 casos el dispositivo fue abandonado, en 3 casos se realizó una extracción percutánea y en el último caso se retiró el dispositivo durante la intervención quirúrgica realizada al paciente para reemplazo de una válvula.

### Agotamiento prematuro de la batería

El informe realizado por el LBI<sup>2</sup> recogió 2 dispositivos con pérdida de función, del total de estudios incluidos en el mismo. Para el presente informe, sólo se ha identificado información de agotamiento prematuro de la batería en 1 caso, a los 406 días tras la colocación del dispositivo, perteneciente al estudio NTC02004873 (1/726 pacientes; 0,14 %).

### Abandono del dispositivo implantado sin recuperación

Como ya se ha descrito anteriormente, de las 11 revisiones realizadas, 7 dispositivos fueron abandonados, implantándose un marcapasos convencional posteriormente.

Los motivos para el abandono del dispositivo fueron los siguientes:

- En 5 casos no se llevó a cabo intento alguno de recuperación del dispositivo.
- En 1 caso, el procedimiento de extracción fue detenido por fallo de la fluoroscopia.
- En el último caso identificado, el procedimiento de extracción fue imposible por incapacidad para desalojar el dispositivo.

### Estudios descriptivos de un único caso

Según los estudios descriptivos de un único caso incluidos en el presente informe, no se identificaron eventos adversos graves relacionados con el proceso de implantación de un marcapasos sin cables o con el propio dispositivo.

Por el contrario, cabe destacar algunas experiencias descritas en ellos, tales como:

- Uso de cardioversión eléctrica en paciente con marcapasos sin cables Nanostim implantado. El artículo de Vernier *et al.*<sup>32</sup> describía el mantenimiento de las funciones de estimulación, detección y comunicación del dispositivo, sin identificar ningún problema tras la administración de cardioversión.
- Realización de resonancia magnética en paciente con Marcapasos sin cables Micra implantado. El estudio de Soejima *et al.*<sup>41</sup> mostró datos de un paciente al que se le realizó una resonancia magnética siendo portador de un dispositivo Micra. Según este mismo artículo, en el estudio *Micra transcatheter pacing study* (NTC02004873) incluido en este informe, se han realizado 14 resonancias magnéticas a 15 pacientes (todas ellas con prescripción médica por indicaciones clínicas), sin informarse en ningún caso de eventos adversos relacionados con la prueba de imagen.

En la Tabla 6 se presenta la información obtenida en este tipo de artículos.

<b>Tabla 6. Resultados de seguridad. Estudios descriptivos de un único caso</b>			
<b>REFERENCIA</b>	<b>DISPOSITIVO IMPLANTADO</b>	<b>EVENTOS ADVERSOS TRAS IMPLANTACIÓN</b>	<b>COMENTARIOS</b>
<b>Chang et al.</b> <sup>31</sup>	Nanostim™	Ninguno	Sin signos de infección cutánea o sistémica durante seguimiento. Reanudación de actividad con normalidad
<b>Vernier et al.</b> <sup>32</sup>	Nanostim™	Ninguno	Cardioversión eléctrica con dispositivo inalámbrico implantado. Mantenimiento de las funciones de estimulación, detección y comunicación del mismo
<b>Karim et al.</b> <sup>33</sup>	Micra™	Mareos y fatiga con fibrilación auricular y respuesta ventricular lenta con un umbral de estimulación elevado (5 V a 1,0 ms)	Complicaciones a las 2 semanas de la implantación con éxito con extracción del dispositivo
<b>Karjalainen et al.</b> <sup>34</sup>	Micra™	Ninguno	Sólo hace referencia a las complicaciones intrahospitalarias durante la hospitalización de 2 días tras la implantación con éxito del marcapasos
<b>Kypta et al.</b> <sup>35</sup>	Micra™	Ninguno	Sin complicaciones en la implantación y seguimiento durante 4 semanas en paciente con endocarditis activa
<b>Mickus et al.</b> <sup>36</sup>	Micra™	Ninguno	No se observaron eventos adversos durante las intervenciones quirúrgicas, por lo que no se requirió estimulación externa
<b>Holm et al.</b> <sup>37</sup>	Micra™	Numerosos eventos adversos durante el procedimiento de implantación y tras él: - Bloqueo cardíaco completo persistente debido a la manipulación con un catéter de inserción de gran calibre - Dos semanas más tarde, shock cardiogénico debido a bradicardia	
<b>Lau et al.</b> <sup>38</sup>	Micra™	Ninguna	La venografía de contraste puede ser útil para identificar el mejor paso venoso posible para el marcapasos sin cables
<b>Pachón et al.</b> <sup>39</sup>	Micra™	Ninguna	Sin complicaciones descritas tras la implantación del marcapasos ni durante su seguimiento
<b>Sanhoury et al.</b> <sup>40</sup>	Micra™	Ninguna	El curso post-procedimiento no presentó complicaciones y la posición del marcapasos fue confirmada por radiografía de tórax con unos buenos parámetros de estimulación al día siguiente del procedimiento
<b>Soejima et al.</b> <sup>41</sup>	Micra™	Ninguna	Los resultados del modelo matemático predijeron que el aumento de temperatura del dispositivo fue inferior a 0,4 ° C en el 99 % de los casos a 1,5 teslas e inferior a 0,5 ° C en el 99 % de los casos a 3 teslas

## Perfiles de evidencia GRADE

A continuación se muestran los perfiles de evidencia GRADE, cuyo objetivo es presentar de forma acumulada y teniendo en cuenta su calidad metodológica, los resultados descritos previamente sobre efectividad y seguridad del marcapasos sin cables frente al marcapasos convencional.

Como hemos visto, no se ha identificado ningún estudio en el que se comparen ambos dispositivos, por lo que los resultados que se muestran corresponden únicamente al total de pacientes con implantación de marcapasos sin cables (independientemente del modelo del que se trate) incluidos en las series de casos para cada una de las variables analizadas.

Tabla 7. Perfiles de evidencia GRADE. Marcapasos sin cables versus marcapasos convencional 1						
Variable de resultado		Nº de pacientes (estudios)	Efecto estimado (rangos de valores medios)	Limitaciones de los estudios	Calidad de la evidencia (GRADE)	
<b>Rendimiento eléctrico</b>	<b>Umbral de estimulación</b>	<b>Implantación</b>	<b>Efectividad</b>			
		<b>1 mes</b>	961 (6)	0,5 – 0,6 V	Sin grupo control	Muy baja
		<b>3 meses</b>	82 (2)	0,45 – 0,48 V	Sin grupo control	Muy baja
	<b>Amplitud onda R</b>	<b>6 meses</b>	525 (6)	0,4 – 0,58 V	Sin grupo control	Muy baja
		<b>12 meses</b>	379 (5)	0,4 – 0,83 V	Sin grupo control	Muy baja
		<b>12 meses</b>	703 (4)	0,43 – 0,6 V	Sin grupo control	Muy baja
	<b>Impedancia</b>	<b>Implantación</b>	1934 (6)	7,8 – 12,3 mV	Sin grupo control	Muy baja
		<b>1 mes</b>	82 (2)	14,4 – 15,6 mV	Sin grupo control	Muy baja
		<b>3 meses</b>	452 (5)	9,5 – 16,1 mV	Sin grupo control	Muy baja
		<b>6 meses</b>	326 (3)	9,5 – 14,9 mV	Sin grupo control	Muy baja
		<b>12 meses</b>	669 (4)	9,2 – 15,1 mV	Sin grupo control	Muy baja
		<b>12 meses</b>	1980 (7)	605 – 780 Ohms	Sin grupo control	Muy baja
	<b>Eficacia del acelerómetro</b>	<b>1 mes</b>	82 (2)	602 – 662 Ohms	Sin grupo control	Muy baja
		<b>3 meses</b>	527 (6)	502 – 663 Ohms	Sin grupo control	Muy baja
		<b>6 meses</b>	380 (5)	489 – 625 Ohms	Sin grupo control	Muy baja
<b>Capacidad de transmisión de datos</b>	<b>12 meses</b>	779 (4)	456 – 627 Ohms	Sin grupo control	Muy baja	
			Sin datos			
<b>Calidad de vida</b> (Información adaptada del informe del LBI <sup>(2)</sup> )			Sin datos			
			A los 3 meses: +5 % mejora en componente físico de SF-36 + 8 % mejora en componente mental SF-36 + 15 % mejora en EQ-5D	Sin grupo control	Muy baja	
<b>Satisfacción de los pacientes</b> (Información adaptada del informe del LBI <sup>(2)</sup> )		534 (1)	Muy satisfecho-satisfecho: 90 % con recuperación 96 % con apariencia física 72 % nivel de actividades vida diaria	Sin grupo control		
		48 (1)	Sin datos			
<b>Capacidad para realizar ejercicio físico</b>			Sin datos			
<b>Reanudación vida laboral</b>			Sin datos			
<b>Capacidad para dormir</b>			Sin datos			

<b>Tabla 8. Perfiles de evidencia GRADE. Marcapasos sin cables versus marcapasos convencional 2</b>					
Variable de resultado	Nº de pacientes (estudios)	Efecto estimado (rangos de porcentaje de aparición)		Limitaciones de los estudios	Calidad de la evidencia (GRADE)
		<b>Seguridad</b>			
Tasa de éxito del implante	2399 (8)	95,8 – 100 %		Sin grupo control	Muy baja
Morbilidad					
Cardiovascular	77 (3)	3 – 7,1 %		Sin grupo control	Muy baja
Global	1423 (3)	2,88 %		Sin grupo control	Muy baja
Mortalidad					
Implantación	2067 (5)	0 – 0,38 %		Sin grupo control	Muy baja
Cardiovascular	1258 (3)	0 – 4,4 %		Sin grupo control	Muy baja
Global	2100 (6)	0 – 10,6 %		Sin grupo control	Muy baja
Aparición de eventos adversos					
Menores	14 (1)	7,1 %		Sin grupo control y población muy pequeña	Muy baja
Mayores	2110 (5)	1,51 – 12 %		Sin grupo control	Muy baja
Supervivencia				Sin datos	
Incremento de los umbrales de estimulación	965 (6)	0 – 0,8 %		Sin grupo control	Muy baja
Compatibilidad del dispositivo con aparatos electromagnéticos				Sin datos	
Complicaciones del dispositivo durante o tras radioterapia				Sin datos	
Respuesta del dispositivo a reanimación cardiopulmonar				Sin datos	
Respuesta del dispositivo ante alteraciones térmicas (fiebre)				Sin datos	
Duración del dispositivo	2412 (2)	En los fallos de batería: 31 – 406 días		Sin grupo control	Muy baja
Migración del dispositivo tras correcta colocación	2130 (7)	0 – 0,13 %		Sin grupo control	Muy baja

<b>Tabla 9. Perfiles de evidencia GRADE. Marcapasos sin cables versus marcapasos convencional 3</b>				
<b>Variable de resultado</b>	<b>Nº de pacientes (estudios)</b>	<b>Efecto estimado (rangos de porcentaje de aparición)</b>	<b>Limitaciones de los estudios</b>	<b>Calidad de la evidencia (GRADE)</b>
		<b>Seguridad</b>		
Infecciones sistémicas	1557 (4)	0 – 4,54 %	Sin grupo control	Muy baja
Perforación cardiaca	2080 (4)	0,63 – 3 %	Sin grupo control	Muy baja
Endocarditis	1552 (3)	0 – 0,28 %	Sin grupo control	Muy baja
Síndrome de marcapasos	757 (2)	0 – 0,14 %	Sin grupo control	Muy baja
Síncope	2080 (4)	0 – 0,14 %	Sin grupo control	Muy baja
Complicaciones vasculares en el lugar de la punción	1571 (5)	0 – 0,69 %	Sin grupo control	Muy baja
Complicaciones vasculares periféricas	2080 (4)	0 – 0,28 %	Sin grupo control	Muy baja
Tromboembolismo	1521 (2)	0,13 – 0,28 %	Sin grupo control	Muy baja
Aritmias, fibrilación auricular o taquicardias ventriculares	1492 (4)	0 – 6,4 %	Sin grupo control	Muy baja
Insuficiencia tricuspídea tras colocación del dispositivo (corto, medio y largo plazo)	1521 (2)	0 %	Sin grupo control	Muy baja
Coste-efectividad de la implantación del marcapasos sin cables (perspectiva sanitaria y social)		Sin datos		

Tabla 10. Perfiles de evidencia GRADE. Marcapasos sin cables versus marcapasos convencional 4					
Variable de resultado	Nº de pacientes (estudios)	Efecto estimado	Limitaciones de los estudios	Calidad de la evidencia (GRADE)	
<b>Seguridad</b>					
Complicaciones en las recolocaciones del dispositivo por mal posicionamiento			Sin datos		
Reintervención relacionada con el dispositivo y hospitalización	1554 (3)	0,5 – 18 %	Sin grupo control	Muy baja	
Problemas de implantación en pacientes con electrodos de marcapasos convencionales previos	1521 (2)	0 %	Sin grupo control	Muy baja	
Necesidad de <i>upgrade</i> a marcapasos bicameral	1252 (2)	0,14 – 0,19 %	Sin grupo control	Muy baja	
	2412 (5)	3,15 % (84 casos)	Sin grupo control	Muy baja	
Necesidad de recambio/recuperación	2412 (5)	Éxito en la extracción: 66,6 – 90,4 %	Sin grupo control	Muy baja	
	2412 (5)	Total de abandonos: 124	Sin grupo control	Muy baja	
Eventos adversos asociados al procedimiento de recuperación del dispositivo	2412 (5)	0 – 0,35 %	Sin grupo control	Muy baja	
Colocación de nuevo dispositivo sin cables tras abandono del anterior	2412 (5)	6 % de los casos 94 % de los casos documentados implantación de marcapasos convencional	Sin grupo control	Muy baja	
Problemas de colocación de sucesivos implantes por agotamiento de la batería	726 (1)	0 %	Sin grupo control	Muy baja	

# Estudios en marcha

## ***Evaluating the electromagnetic interference of using Tablet and Smart phone on leadless pacemaker (MICRA). NTC02758210.***

Serie de casos con el objetivo de evaluar el efecto de la exposición a un campo electromagnético generado por una *tablet* o un *smart phone* sobre el dispositivo Micra. Este estudio ya está terminado pero pendiente de publicación de sus resultados.

## ***Micra accelerometer sensor study 2 (MASS2) NTC02930980.***

Serie de casos con el objetivo de caracterizar las señales del acelerómetro del dispositivo implantable Micra durante diferentes posturas y actividades y comprender la fuente del movimiento detectado, con el fin de probar la viabilidad de futuras mejoras en las funcionalidades del dispositivo. Estudio ya finalizado pero pendiente de publicación de sus resultados.

## ***Longitudinal coverage with evidence development study on Micra leadless pacemakers (Micra CED). NTC03039712.***

Estudio analítico observacional con el objetivo de aportar evidencia científica que sustente la cobertura nacional del uso del dispositivo Micra a través de la estimación de su tasa global de eventos adversos y la supervivencia a los 2 años de los pacientes con implantación del mismo. Fecha prevista de fin: junio de 2021.

## ***Micra atrial tracking using a ventricular accelerometer study (MARVEL). NTC03157297.***

El estudio en fase I, con un único brazo y no cegado, tiene por objeto la caracterización del rendimiento del algoritmo MARVEL, descargado en el dispositivo Micra para proporcionar estimulación ventricular auricular en pacientes con bloqueo AV. Este estudio está reclutando pacientes y su fecha prevista de fin es julio de 2018.



# Discusión

Este informe persigue el objetivo de evaluar la efectividad y la seguridad de los marcapasos sin cables en comparación con los dispositivos convencionales. Para ello, se ha seguido de la forma más rigurosa posible la metodología propuesta por el método GRADE, utilizando para la determinación de variables resultado a analizar un panel compuesto por expertos clínicos y pacientes. La inclusión de pacientes en la evaluación de tecnologías sanitarias es uno de los retos a los que se enfrenta la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) y este proyecto constituye una de sus experiencias pioneras en este campo.

Durante la búsqueda bibliográfica se identificó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre el tema, con el mismo objetivo que el presente documento y fecha de publicación 2017. Las variables resultado incluidas en él como críticas no coincidían con las determinadas por nuestro grupo de expertos y pacientes, por ello dicho informe no pudo ser adaptado en su totalidad, procediendo al análisis de todos los estudios que se han presentado previamente.

El presente informe incluye información obtenida de 6 grandes estudios de series de casos y de 4 series más pequeñas, todas ellas sobre implantación de marcapasos sin cables sin comparación alguna con marcapasos convencionales (salvo algún caso aislado de comparación con cohorte histórica sin definir adecuadamente).

La mayoría de los estudios incluidos usan el dispositivo Micra™ (7 de 10 series de casos analizadas). Esto se debe a que se trata del único dispositivo de estas características que está disponible actualmente en el mercado. La implantación de dispositivos Nanostim™ se detuvo en 2016, así como el reclutamiento de cualquiera de los estudios que estuviera en marcha sobre el mismo, después de la identificación de casos de pérdida de función de su batería. Los estudios publicados sobre dicho dispositivo con posterioridad a esa fecha, tratan de analizar las causas de los fallos, los procedimientos de extracción de los mismos o la decisión de abandono de los marcapasos y el tratamiento alternativo dado a esos pacientes.

En relación a su efectividad, los resultados analizados indican que el marcapasos sin cables es implantado con éxito en la mayoría de los pacientes (95,8 – 100 %) y presenta umbrales de estimulación bajos durante al menos 12 meses de seguimiento (< 1 V a 0,24 msg). Además, según los datos sobre calidad de vida extraídos del informe del LBI<sup>2</sup>, tanto el estudio *Micra Transcatheter Pacing Study* como el LEADLESS II,

mostraron un aumento en la calidad de vida a los 3 meses de seguimiento. Según indica este mismo informe, no se trata de datos inesperados, ya que los estudios con marcapasos convencionales también mostraron un aumento después de la implantación del marcapasos durante el primer año de seguimiento. Por lo tanto, sin estudios comparativos, no está claro si la ausencia de complicaciones asociadas a los cables/generadores se traduce o no en un beneficio relevante desde el punto de vista de los pacientes.

En cuanto a la seguridad del dispositivo, la mortalidad de origen cardiovascular osciló entre 0–4,4 %, siendo la global de entre 0–10,6 %, con un bajo porcentaje de casos de migración del marcapasos tras su correcta localización (0–0,13 %). En cuanto la presencia de infección sistémica, se documentaron 36 casos, todos ellos clasificados como eventos no relacionados con el dispositivo o el procedimiento de implantación.

Otro aspecto importante a señalar es la identificación de estudios que analizan la posible influencia de la experiencia del clínico en la implantación de estos dispositivos sobre la aparición de complicaciones relacionadas con el procedimiento, no encontrando asociación alguna entre el número de implantes desarrollado y el porcentaje de eventos adversos graves identificados (mortalidad durante la implantación identificada 0–0,38 %).

Con respecto a la duración y recuperación de los dispositivos sin cables, se necesitan datos que confirmen las experiencias presentadas en cohortes más largas, para poder concluir que todos los dispositivos de este tipo son extraíbles. En relación a la duración de sus baterías, lo que se presentan son estimaciones basadas en datos a corto plazo que pueden sobreestimar los tiempos dados (15 años para el Nanostim y 12,5 años para el Micra). Los fallos de batería identificados en el dispositivo Nanostim oscilaron entre los 31 y los 406 días después de su implantación, mientras el dispositivo Micra no ha recogido fallos de este tipo. Además, se requerirían datos obtenidos de registros para poder valorar realmente la seguridad y la eficacia de la recuperación crónica de estos dispositivos, especialmente pasados los 3 años de su implantación, ya que se desconoce si los resultados obtenidos serían similares en implantes de larga duración. En este sentido, sigue sin saberse el tiempo que tarda y el grado de encapsulamiento que puede alcanzar un marcapasos sin cables en implantes de larga duración.

Con todo lo expuesto, dado que no existen comparaciones directas con los sistemas contemporáneos unicamerales, no se pueden elaborar conclusiones definitivas sobre superioridad o no inferioridad de esta nueva tecnología en comparación con la terapia estándar. Además, hay variables resultado importantes tales como calidad de vida de los pacientes o satisfacción con el dispositivo, que sólo están disponibles a través de resúmenes o ponencias presentadas en congresos y no publicadas en

revistas científicas, donde se pueda valorar la calidad metodológica de la intervención realizada. Los tamaños muestrales a largo plazo son muy pequeños para poder aportar información óptima y precisa, necesitándose resultados, tanto de efectividad como de seguridad en periodos de seguimiento mucho más largos. Ante estos hechos, sólo podemos concluir que los marcapasos sin cables podrían ser el tratamiento potencial de pacientes con indicación de estimulación cardiaca VVI, que presentan contraindicaciones frente a los marcapasos convencionales pero para ello se tendrían que definir claramente los escenarios clínicos en los que su uso estaría justificado y cuyo seguimiento a largo plazo aportaría los datos necesarios sobre efectividad y seguridad. Del mismo modo, se precisa de la realización de estudios de coste-efectividad en nuestro ámbito para completar toda la información necesaria al respecto.

## Expectativas de los pacientes

Durante las sesiones de trabajo con los pacientes asesores del presente informe, se intentó recoger información sobre las expectativas que la posible incorporación de este dispositivo les generaba. Para ello se les formularon las dos siguientes preguntas:

- ¿Qué esperaría poder conseguir con el uso de este dispositivo?
- ¿Qué ventajas espera que aporte este nuevo dispositivo a los pacientes que lo necesiten?

De forma unánime (debido a que las sesiones de trabajo eran individuales), todos respondieron que lo principal que esperaban de este nuevo dispositivo es que les aumentara la calidad de vida (incluyendo la disminución de sintomatología como fatiga, mareos...):

***“Que te diera calidad de vida, no sólo la seguridad del de ahora de estar medio salvados” Paciente asesor.***

Otras respuestas incluyeron la posibilidad de que el nuevo dispositivo realizase un registro completo de la actividad cardiaca durante las 24 horas del día, de forma que ante la presentación de algún episodio, esta información pudiese ser rescatada por el personal sanitario aunque hubiesen pasado horas desde su resolución.

## Limitaciones del informe

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo. Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de

estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo no se establecieron limitaciones en cuanto al idioma de publicación y la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Por otra parte, otro aspecto importante a tener en cuenta como limitación fue el diseño de los artículos primarios identificados e incluidos dentro de la revisión sistemática analizada, todos ellos series de casos sin comparador lo que pudieron incluir sesgos en los resultados a favor de la tecnología evaluada.

Por último, recordar que se trata de una experiencia pionera en la inclusión de pacientes. La experiencia llevada a cabo ha permitido identificar una serie de áreas de mejora en este campo, como por ejemplo: realizar una única sesión con todos los pacientes incluidos, de forma que la lluvia de ideas sea común para todos y garantice el mismo número y las mismas variables a votar por cada uno de ellos (lluvia de ideas común, votación individual y secreta).

## Lagunas del conocimiento

En el Anexo 5 se incluyen las tablas con la información identificada y que permite y justifica la elaboración del apartado lagunas de conocimiento.

Tras la elaboración del informe, los autores identificaron y propusieron diversas líneas de investigación futura que podrían generar evidencia científica que ayudase a la toma de decisiones en la práctica clínica. La principal línea detectada se centró en la duración de los estudios y en la población incluida; serían necesarios estudios en los que se analizaran variables resultado a largo plazo, con poblaciones más grandes que comprendiesen todos los grupos de edad.

En relación a la seguridad del dispositivo y atendiendo a las variables identificadas por los asesores como críticas e importantes en la evaluación de este dispositivo, resulta necesaria la elaboración de estudios que analicen la compatibilidad del dispositivo con aparatos electromagnéticos (aunque sobre esta variable se ha identificado un estudio ya finalizado pero pendiente de publicación de sus resultados NTC02758210, las posibles complicaciones del uso del dispositivo tras o durante la administración de radioterapia, la respuesta del marcapasos sin cables a reanimación cardiopulmonar y ante la presentación de alteraciones térmicas como la fiebre alta.

En relación a la efectividad del mismo, son necesarios estudios en los que se analice la eficacia del acelerómetro, la capacidad de transmisión de datos del dispositivo, la capacidad de los pacientes de realizar ejercicio

físico tras la implantación del marcapasos sin cables, así como de reanudar su vida laboral y de conciliación y capacidad de mantenimiento del sueño para garantizar su descanso. A todo esto habría que sumarle la necesaria publicación de los resultados relacionados con calidad de vida, satisfacción y expectativas de los pacientes. Se han identificado *abstracts* a congresos en los que se presentan este tipo de resultados pero no publicaciones estructuradas en revistas donde se especifique claramente la metodología utilizada para ello.

Por último, para el establecimiento de criterios de uso apropiado, comunes para todos los clínicos y adaptados a nuestro ámbito sanitario, serían necesarios tanto paneles de consenso de expertos como el desarrollo de estudios de coste-efectividad del uso de estos dispositivos.



# Conclusiones

- No se localizaron estudios que evaluaran la efectividad clínica ni la seguridad del marcapasos sin cables de forma comparada con los marcapasos convencionales.
- La evidencia localizada no demuestra la no-inferioridad ni la superioridad de este dispositivo frente al convencional.
- No podemos descartar ni afirmar que los marcapasos sin cables podrían ser el tratamiento potencial de pacientes con indicación de estimulación cardíaca VVI, que presentan contraindicaciones frente a los marcapasos convencionales, tal como indican algunos estudios. Si bien para considerarlo, se tendrían que definir claramente los escenarios clínicos en los que su uso estaría justificado y cuyo seguimiento a largo plazo aportaría los datos necesarios sobre efectividad y seguridad.
- Se precisa de la realización de estudios de coste-efectividad en nuestro ámbito para completar toda la información necesaria al respecto.



# Referencias

1. Garrido-Esteba M, Luego S, Polo MM. Miniature leadless pacemaker. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. 2015.
2. Kissler A, Emprechtinger R. Leadless pacemakers for right ventricle pacing. Decision support document N° 97: 2016. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment.
3. Cano O, Pombo M, Fidalgo ML, Lorente D, Coma R. Registro Español de marcapasos. XIV informe oficial de la sección de estimulación cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* (2016). 2017; en prensa.
4. Tjong FVY, Brouwer TF, Koop B, Soltis B, Shuros A, Schmidt B, et al. Acute and 3-month performance of a communicating leadless anti-tachycardia pacemaker and subcutaneous implantable defibrillator. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017. En prensa.
5. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11.
6. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. *GRADE Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach*. Updated October 2013. The GRADE Working Group.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4):395-400.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294-302.
9. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.

10. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007; 15 (7): 10.
11. Sterne JAC, J.P.T. H, Reeves BC, on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0 [Internet]; 2014 [citado Julio 2015]. Disponible en: [www.riskofbias.info](http://www.riskofbias.info).
12. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba). Plataforma Web 2.0 para Fichas de Lectura Crítica [Internet]; [citado 11 noviembre de 2015]. Disponible en: [www.lecturacritica.com](http://www.lecturacritica.com).
13. Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, Miller MA, Petru J, Simon J, et al. Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial. *Circulation.* 2014;129:1466-71.
14. Knops RE, Tjong FVY, Neuzil P, Sperzel J, Miller MA, Petru J, et al. Chronic performance of a leadless cardiac pacemaker: 1-year follow-up of the LEADLESS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1497-504.
15. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, Doshi R, Bunch TJ, Tomassoni GF, et al. Percutaneous implantation of an entirely intracardiac leadless pacemaker. *N Engl J Med.* 2015;373:1125-35.
16. Reddy VY, Miller MA, Knops RE, Neuzil P, Defaye P, Jung W, et al. Retrieval of the leadless cardiac pacemaker. A multicenter experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e004626.
17. Lakkireddy D, Knops R, Atwater B, Neuzil P, Ip J, Gonzalez E, et al. A worldwide experience of the management of battery failures and chronic device retrieval of the Nanostim leadless pacemaker. *Heart Rhythm.* 2017; en prensa.
18. Ritter P, Duray G, Zhang S, Narasimhan C, Soejima K, Omar R, et al. The rationale and design of the Micra Transcatheter Pacing Study: safety and efficacy of a novel miniaturized pacemaker. *Europace.* 2015;17:807-13.
19. Ritter P, Duray GZ, Steinwender C, Soejima K, Omar R, Mont L, et al. Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. *Eur Heart J.* 2015;36:2510-9.

20. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, et al. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. *N Engl Med.* 2016;374:533-41.
21. Lloyd M, Reynolds D, Sheldon T, Stromberg K, Hudnall JH, Demmer WM, et al. Rate adaptive pacing in an intracardiac pacemaker. *Heart Rhythm.* 2017; en prensa.
22. Piccini JP, Stromberg K, Jackson KP, Laager V, Duray GZ, El-Chami M, et al. Long-term Outcomes in leadless Micra transcatheter pacemakers with elevated thresholds at implantation: results from the Micra Transcatheter Pacing System global clinical trial. *Heart Rhythm.* 2017;14:685-91.
23. Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, Narasimhan C, Omar R, Tolosana JM, et al. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-months results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm.* 2017;14:702-9.
24. El-Chami M, Kowal RC, Soejima K, Ritter P, Duray GZ, Neuzil P, et al. Impact of operator experience and training strategy on procedural outcomes with leadless pacing: insights from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40:834-42.
25. Grubman E, Ritter P, Ellis CR, Giocondo M, Augustini R, Neuzil P, et al. To retrieve, or not to retrieve: system revisions with the Micra transcatheter pacing. *Heart Rhythm.* 2017; en prensa.
26. Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, Garweg C, Martínez-Sande JL, Iacopino S, et al. A leadless pacemaker in the real-world setting: the Micra transcatheter pacing system post-approval registry. *Heart Rhythm.* 2017; en prensa.
27. Kypta A, Blessberger H, Kammler J, Lambert T, Lichtenauer M, Brandstaetter W, et al. Leadless cardiac pacemaker implantation after lead extraction in patients with severe device infection. *J Cardiovas Electrophysiol.* 2016;27:1067-71.
28. Martínez-Sande JL, García-Seara J, Rodríguez-Mañero M, Fernández-López XA, González-Melchor L, Redondo-Diéguéz A, et al. The Micra leadless transcatheter pacemaker. Implantation and mid-term follow-up results in a single center. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:275-81.

29. Da Costa A, Axiotis A, Romeyer-Bouchard C, Abdellaoui L, Afif Z, Guichard JB, et al. Transcatheter leadless cardiac pacing. The new alternative solution. *Int J Cardiol.* 2017;227:122-6.
30. Sideris S, Archontakis S, Dilaveris P, Gatzoulis KA, Trachanas K, Sotiropoulos I, et al. Leadless pacing system: initial experience with a novel technology in Greece. *Hellenic J Cardiol.* 2017; en prensa.
31. Chang PM, Doshi R. Implantation of leadless cardiac pacemaker for recurrent pocket infections. *HeartRhythm Case Rep.* 2016;2:339-41.
32. Venier S, Jacon P, Defaye P. Direct electrical shock on a leadless pacemaker. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;49:39.
33. Karim S, Abdelmessih M, Marieb M, Reiner E, Grubman E. Extraction of a Micra transcatheter pacing system: first in human experience. *HeartRhythm Case Rep.* 2016;2:60-2.
34. Karjalainen PP, Nammas W, Paana T. Transcatheter leadless pacemaker implantation in a patient with a transvenous dual-chamber pacemaker already in place. *J Electrocardiol.* 2016;49:554-6.
35. Kypta A, Blessber H, Lichtenauer M, Steinwender C. Temporary leadless pacing in a patient with severe device infection. *BMJ Case Rep* [on line]. 2016 17 de mayo [citado 24 de julio de 2017]. URL: <http://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2016-215724.long>
36. Mickus GJ, Soliman GI, Reed RR, Martin AK. Perioperative management of a leadless pacemaker: the paucity of evidence-based guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30:1594-8.
37. Holm N, Müller A, Zbinden R. Complications with the Micra TPS pacemaker system: persistent complete heart block and late capture failure. *PACE.* 2017;40:455-6.
38. Lau CP, Lai-Fun K. Transcatheter leadless cardiac pacing in renal failure with limited venous access. *PACE.* 2016;39:1281-4.
39. Pachón M, Puchol A, Akerström F, Sánchez-Pérez A, Arias MA. Miniaturized transcatheter leadless pacemaker in a patient with double mechanical prosthesis. *Arg Bras Cardiol.* 2017;108:279-80.
40. Sanhoury M, Fassini G, Tundo F, Moltrasio M, Ribatti V, Lumia G, et al. Rescue leadless pacemaker implantation in a pacemaker-dependent patient with congenital heart disease and no alternative routes for pacing. *J Atr Fibrillation.* 2017;9:59-61.

41. Soejima K, Edmonson J, Ellingson ML, Herberg B, Wiklund C, Zhao J. Safety evaluation of a leadless transcatheter pacemaker for magnetic resonance imaging use. *Heart Rhythm*. 2016;13:2056-63.
42. Puñal-Rioboo J, Baños-Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo-Muñoz MA, Atienza-Merino G, Ubago-Pérez R, et al, en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Axencia Galega para a Xestión do Conocemento en Saude. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t; 2016.



# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda

### Medline

Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to March Week 1 2017>,  
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <March  
25, 2017>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <March 07, 2017>

1. exp \*Pacemaker, Artificial/
2. exp \*Cardiac Pacing, Artificial/
3. 1 or 2
4. leadless.mp.
5. ((leadless or transcatheter\*) adj5 pacing).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. limit 7 to "all adult (19 plus years)"

### Embase

Records downloaded - Thu March 26 12:07:34 UTC 2017

#### SEARCH QUERY

((('heart pacing' or 'artificial heart pacemaker' or pacemaker\*) and (leadless or (leadless or transcatheter\*) near/4 pacing)) not (((('heart pacing' or 'artificial heart pacemaker' or pacemaker\*) and (leadless or (leadless or transcatheter\*) near/4 pacing)) and [embase]/lim and [medline]/lim)) and ('article'/it or 'article in press'/it or 'review'/it) and [adult]/lim

Alarma para publicaciones nuevas.

## WOS

#1 TS=(leadless AND pacemaker\*) OR TS=(leadless pacemaker)

Periodo de tiempo=Todos los años

Idioma de búsqueda=Auto

#2 TS=(leadless AND pacemaker\*) OR TS=(leadless pacemaker)

**Refinado por áreas de investigación:** (CARDIOVASCULAR SYSTEM CARDIOLOGY)

Periodo de tiempo=Todos los años

Idioma de búsqueda=Auto

#3 TS=(leadless AND pacemaker\*) OR TS=(leadless pacemaker)

**Refinado por áreas de investigación:** (CARDIOVASCULAR SYSTEM CARDIOLOGY) AND Tipos de documento: (ARTICLE OR REVIEW)

Periodo de tiempo=Todos los años

## PUBMED

Search (Pacemaker, Artificial[MH] OR Cardiac Pacing, Artificial[MH] OR pacemaker\*) AND (leadless OR leadless pac\* OR transcatheter pac\*)

e-mail alerts cada día.

## COCHRANE LIBRARY

#1 MeSH descriptor [Pacemaker, Artificial] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Cardiac Pacing, Artificial] explode all trees

#3 pacemaker\*

#4 #1 or #2 or #3

#5 (leadless or transcatheter\*) near pacing

#6 leadless

#7 #5 or #6

#8 #4 and #7

## Anexo 2. Clasificación de las variables resultado

Las variables resultado utilizadas para la evaluación de esta tecnología se establecieron siguiendo las indicaciones de la metodología GRADE. Para ello se formó un grupo de trabajo multidisciplinar con asesores clínicos y pacientes. La metodología establecía 3 pasos que se llevaron a cabo de forma individual y anónima, utilizando para ello la plataforma GRADEPro GDT:

- Primer paso: lluvia de ideas, en la que cada uno de ellos aportaba variables resultado que pudiesen resultar de interés para la evaluación de esta tecnología.
- Segundo paso: valoración de cada una de las variables utilizando una escala numérica del 1 al 9, donde:
  - Los valores entre 1 y 3 corresponden a aspectos no importantes.
  - Los valores entre 4 y 6 corresponden a aspectos importantes pero no claves para la toma de decisiones.
  - Y los valores entre 7 y 9 corresponden a aspectos clave para la toma de decisiones.
- Tercer paso: aprobación de la lista final de variables clasificadas según las puntuaciones medias obtenidas.

Este proceso se llevó a cabo en primer lugar con los pacientes, con el objetivo de garantizar que su perspectiva y expectativas quedasen fielmente recogidas en este informe. Las variables consideradas por ellos como críticas no fueron sometidas a la valoración del grupo de asesores clínicos, incluyendo todas las demás en un borrador inicial al que los clínicos añadieron cuantas variables consideraron oportunas antes de proceder con su valoración

A continuación se muestra la clasificación del listado completo resultante, aprobado por todo el equipo de trabajo:

### **VARIABLES CRÍTICAS (puntuación entre 7 y 9):**

- Tasa de éxito del implante.
- Necesidad de recambio del marcapasos sin cables.
- Morbi-mortalidad cardiovascular.
- Morbi-mortalidad global.
- Calidad de vida de los pacientes (en todas sus dimensiones, incluyendo la física y estética) tras colocación del dispositivo.

- Estabilidad de los parámetros eléctricos de estimulación/Rendimiento eléctrico a corto y largo plazo: **INCLUYE TODAS LAS SIGUIENTES**
  - Incremento de umbral de estimulación con necesidad de retirada del dispositivo y reimplantación (durante el seguimiento).
  - Umbral de estimulación en el procedimiento de implantación.
  - Umbral de estimulación durante el seguimiento (1, 3, 6 y 12 meses).
  - Amplitud de onda R en el procedimiento de implantación.
  - Amplitud de onda R durante el seguimiento (1, 3, 6 y 12 meses).
  - Impedancia de estimulación en el procedimiento de implantación.
  - Impedancia de estimulación durante el seguimiento (1, 3, 6 y 12 meses).
  - Eficacia del acelerómetro (función R del marcapasos).
- Mortalidad relacionada con el procedimiento de implantación.
- Aparición de complicaciones relacionadas con el marcapasos a corto y largo plazo. **INCLUYE TODAS LAS SIGUIENTES:**
  - Perforación cardíaca.
  - Endocarditis.
  - Síndrome de marcapasos.
  - Síncope.
  - Aparición de eventos adversos menores relacionados con el dispositivo a largo plazo.
  - Complicaciones vasculares.
  - Embolización del dispositivo durante el seguimiento.
  - Arritmias, fibrilación auricular o taquicardias ventriculares.
  - Tasa de infecciones a largo plazo.
  - Tromboembolismo.
  - Aparición de eventos adversos mayores relacionados con el dispositivo a corto plazo.
  - Aparición de eventos adversos mayores relacionadas con el dispositivo a largo plazo (dislocación del dispositivo, perforación cardíaca, sepsis...).
  - Aparición de eventos adversos menores relacionados con el dispositivo a corto plazo.
  - Complicaciones en el lugar de punción endovascular.
  - Tasa de infección a corto y medio plazo (1 y 3 meses).

- Infecciones en el marcapasos sin cable vs convencional / Extracción de sistema por infección entre uno y otro.
- Insuficiencia tricuspídea tras la colocación del dispositivo (corto, medio y largo plazo).
- Complicaciones vasculares periféricas.
- Complicaciones en las recolocaciones del marcapasos sin cables.
- Pacientes con ausencia de complicaciones.
- Duración del marcapasos sin cables (a corto y largo plazo). Incluye duración de la batería.
- Supervivencia.
- Satisfacción de los pacientes tras colocación de un marcapasos sin cables.
- Posibilidad de nuevo implante de marcapasos sin cables sin necesidad de explante del previo.
- Capacidad de transmisión de datos.
- Reintervención relacionada con el marcapasos y hospitalización.
- Coste-efectividad de la implantación del marcapasos sin cables (perspectiva sanitaria y social).
- Problemas de colocación en sucesivos implantes por agotamiento de batería.
- Problemas de implante en pacientes con electrodos de marcapasos convencional previo.
- Compatibilidad del marcapasos sin cables con aparatos electromagnéticos.
- Complicaciones tras estudios con resonancia magnética.
- Capacidad del paciente para realizar ejercicio físico tras la colocación de un marcapasos sin cables.

## **VARIABLES IMPORTANTES PERO NO CRÍTICAS**

**(puntuación entre 4 y 6):**

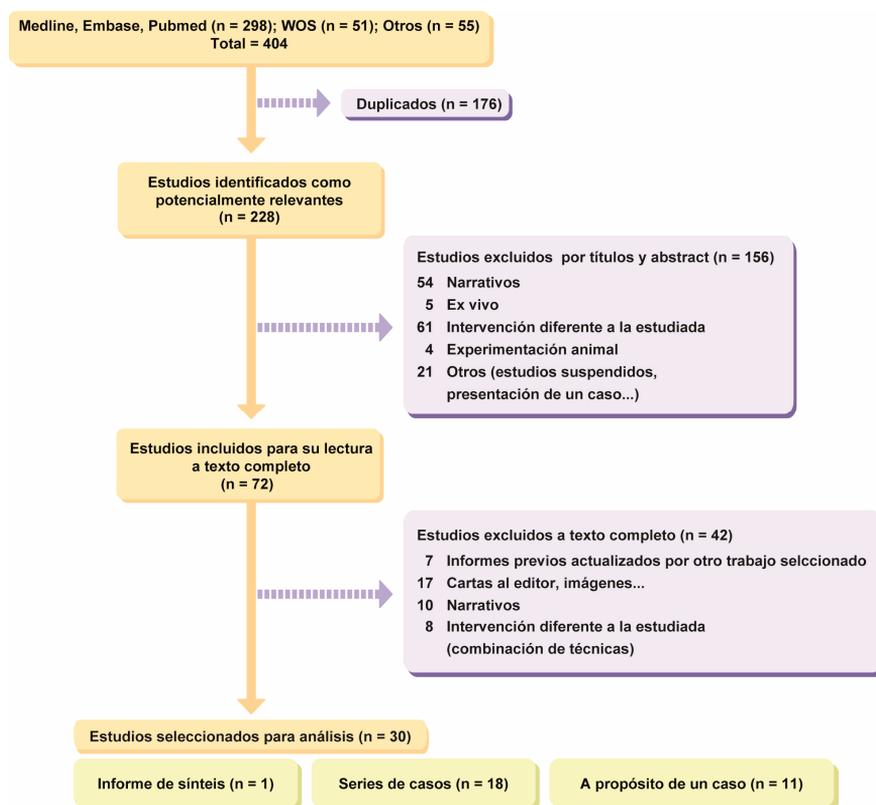
- Necesidad de uso de más de 1 marcapasos sin cables durante el procedimiento de implantación.
- Reanimación cardiopulmonar en pacientes portadores de este dispositivo (incluye posibles interferencias del dispositivo en caso de necesitar terapia eléctrica).
- Posibilidad de cambios de posición del marcapasos sin cables tras su colocación.

- Capacidad para reanudar vida laboral.
- Fracción de eyección.
- Complicaciones del marcapasos durante-tras radioterapia.
- Tiempo de escopia durante el procedimiento de implantación (nivel de exposición).
- Necesidad de altos requerimientos técnicos o no para el implante.
- Motivo de recambio del marcapasos sin cables.
- Necesidad de *upgrade* a marcapasos bicameral.
- Duración del procedimiento de implantación.
- Dolor postintervención tras colocación de marcapasos sin cables.
- Sintomatología física durante la recuperación tras la colocación de un marcapasos sin cables.
- Capacidad para dormir.
- Necesidad de suspender anticoagulación oral durante implante.
- Cómo responde el sensor ante alteraciones térmicas (fiebre).
- Necesidad de tratamiento farmacológico junto a uso de marcapasos sin cables.

**VARIABLES NO IMPORTANTES (puntuación entre 1 y 3):**

- Vulnerabilidad de los pacientes tras la colocación del marcapasos (estado emocional).
- Capacidad de afrontar cambios de temperatura/sensibilidad térmica.
- Influencia de otras enfermedades, siendo más relevantes las vasculares.
- Miedo de fallo al dispositivo.
- Existencia de programas de prevención de factores de riesgo en pacientes con marcapasos sin cables.

## Anexo 3. Diagrama de flujo





## Anexo 4. Tablas de evidencia de los estudios incluidos en el análisis

Descripción de los estudios sobre marcapasos NANOSTIM™			
Estudio (Nombre y número)	LEADLESS I: Evaluation of a new cardiac pacemaker NCT01700244	The LEADLESS II pacemaker IDE study NCT02030418	The LEADLESS observational study NTC02051972
Referencias de documentos	13, 14, 16 y 17	15, 16 y 17	16 y 17
Países	República Checa, Alemania y Holanda	Australia, Canadá y EEUU	República Checa, Francia, Alemania, Italia, Holanda, España y Reino Unido
Financiación	St. JudeMedical/Nanostim Inc.	St. JudeMedical/Nanostim Inc.	St. JudeMedical/Nanostim Inc.
Intervención/producto	Implantación de un marcapasos sin cables/Nanostim™ LCP	Implantación de un marcapasos sin cables/Nanostim™ LCP	Estudio europeo puesto en marcha tras la obtención del marcado CE del Nanostim™ LCP con el objetivo de confirmar la eficacia clínica y seguridad del dispositivo
Diseño del estudio	Serie de casos sin comparador	Serie de casos sin comparador	Serie de casos sin comparador
Duración del estudio	Diciembre 2012 – agosto 2013 análisis prospectivo Julio 2013 – junio 2014 análisis retrospectivo	Febrero 2014 – en curso (diciembre 2017)	Diciembre 2013 – en curso (marzo de 2022)
Tamaño de la población Total (N)	33	Planeados: 1567 Cohorte actual completa: 526	Planeados: 1 000
Características de la población	Pacientes con indicación de estimulación cardíaca VVI, no dependientes de marcapasos	Pacientes con indicación de estimulación cardíaca VVI(R), con ≥ 18 años	Pacientes con indicación de estimulación cardíaca VVI(R), con ≥ 18 años

N: número.

<b>Descripción de los estudios sobre marcapasos NANOSTIM™. Continuación</b>			
<b>Estudio (Nombre y número)</b>	<b>LEADLESS I: Evaluation of a new cardiac pacemaker NCT01700244</b>	<b>The LEADLESS II pacemaker IDE study NCT02030418</b>	<b>The LEADLESS observational study NCT02051972</b>
<b>Criterios de inclusión</b>	FA crónica con BAV de 2º o 3º grado o bloqueo de rama bifascicular o RS normal con BAV de 2º o 3º grado o bloqueo de rama bifascicular y bajo nivel de actividad física o una corta esperanza de vida ( $\leq 1$ año) o bradicardia sinusal con pausas infrecuentes o síncope inexplicable con hallazgos electrofisiológicos	FA crónica o permanente con BAV de 2º o 3º grado o bloqueo de rama bifascicular asociado con FA o RS normal con BAV de 2º o 3º grado o bloqueo de rama bifascicular y bajo nivel de actividad física o corta esperanza de vida ( $\leq 1$ año) o bradicardia sinusal con pausas infrecuentes o síncope inexplicable con hallazgos electrofisiológicos	FA crónica con BAV de 2º o 3º grado o bloqueo de rama bifascicular o RS normal con BAV de 2º o 3º grado o bloqueo de rama bifascicular y bajo nivel de actividad física o corta esperanza de vida ( $\leq 1$ año) o bradicardia sinusal con pausas infrecuentes o síncope inexplicable con hallazgos electrofisiológicos
<b>Criterios de exclusión</b>	Pacientes dependientes de marcapasos, síndrome de marcapasos, conducción retrógrada VA o hipotensión al inicio de estimulación V. Persistencia de cables de marcapasos o desfibrilador. Hipertensión pulmonar previa o enfermedad pulmonar con alteración fisiopatológica importante. Implantación actual de un desfibrilador cardioversor o uso de resincronización cardíaca. Prótesis tricuspídea mecánica. Presencia de filtro en vena cava. Presencia de marcapasos sin cables implantado. Hipersensibilidad a $< 1$ mg de fosfato sódico de dexametasona. Esperanza de vida $< 1$ año, embarazo actual o en período de lactancia	Síndrome de marcapasos, conducción retrógrada VA o hipotensión al inicio de estimulación V. Persistencia de cables de marcapasos o desfibrilador. Hipertensión pulmonar previa o enfermedad pulmonar con alteración fisiopatológica importante. Implantación actual de un desfibrilador cardioversor o uso de resincronización cardíaca. Prótesis tricuspídea mecánica. Presencia de filtro en vena cava. Presencia de marcapasos sin cables implantado. Evidencia de trombosis en alguna de las venas utilizadas como vía de acceso. Cirugía vascular reciente o cirugía vascular periférica en los últimos 30 días. Alergia o hipersensibilidad a $< 1$ mg de fosfato sódico de dexametasona. Esperanza de vida $< 1$ año, embarazo actual o en período de lactancia	Síndrome de marcapasos, conducción retrógrada VA o hipotensión al inicio de estimulación V. Persistencia de cables de marcapasos o desfibrilador. Hipertensión pulmonar previa o enfermedad pulmonar con alteración fisiopatológica. Implantación actual de un desfibrilador cardioversor o uso de resincronización cardíaca. Prótesis tricuspídea mecánica. Presencia de filtro en vena cava. Presencia de marcapasos sin cables implantado. Evidencia de trombosis en alguna de las venas utilizadas como vía de acceso durante el procedimiento. Cirugía vascular reciente o cirugía vascular periférica en los últimos 30 días

FA: fibrilación auricular; BAV: bloqueo auriculoventricular; RS: ritmo sinusal;  $\leq$ : menor o igual; VA: ventrículo-auricular;  $<$ : menor; mg: miligramos; N: duración.

Descripción de los estudios sobre marcapasos NANOSTIM™. Continuación			
Estudio (Nombre y número)	LEADLESS I: Evaluation of a new cardiac pacemaker NCT01700244	The LEADLESS II pacemaker IDE study NCT02030418	The LEADLESS observational study NTC02051972
<b>Variables resultado</b>	<p><b>Primarias</b></p> <p>Seguridad: Tasa libre de complicaciones (sin complicaciones mayores a los 90 días)</p>	<p>Tasa libre de complicaciones (sin complicaciones mayores a los 6 meses)</p> <p>Umbrales de estimulación terapéuticos (<math>\leq 2</math> V a 0,4 msg) y amplitud de onda R terapéutica aceptables (<math>\geq 5</math> mV o valor igual o superior al de implantación) a los 6 meses.</p>	<p>Tasa libre de complicaciones a los 90 días, 6 meses y 5 años</p>
	<p><b>Secundarias</b></p> <p>Seguridad: Tasa de éxito del implante (% de sujetos con el dispositivo implantado y funcionando)</p> <p>Características de rendimiento eléctrico del marcapasos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Umbral de estimulación</li> <li>Impedancia.</li> <li>Voltaje celular.</li> <li>Amplitud de onda R</li> <li>Porcentaje de estimulación</li> <li>Carga celular acumulativa</li> <li>Rendimiento del dispositivo durante la realización de una RM (antes del alta) y durante el test de 6 minutos caminando (a las 2 semanas de la implantación)</li> </ul>	<p>Complicaciones mayores no relacionadas con la implantación del dispositivo a los 6 meses y durante todo el seguimiento</p> <p>Complicaciones mayores relacionadas con la implantación durante todo el seguimiento</p>	<p>No descrito</p>
<b>Seguimiento</b>	12 meses prospectivos	Media (DE): 6,9 $\pm$ 4,2 meses	5 años
<b>Pérdidas durante el seguimiento (N, %)</b>	2 pacientes (1 por defunción y otro por extracción)	0	No descrito

$\leq$ : menor o igual; V: voltios; MV: milivoltios; msg: milisegundos; RM: resonancia magnética; N: número; ventrículo-auricular; DE: desviación estándar.

Características de la población de los estudios sobre marcapasos NANOSTIM™				
Estudio (Nombre y número)		LEADLESS I: Evaluation of a new cardiac pacemaker NCT01700244	The LEADLESS II pacemaker IDE study NCT02030418	The LEADLESS observational study NTC02051972
Edad (media; DE), a		76,5 ± 8,6	75,8 ± 12,1; rango: 19 – 96	No se han identificado estudios que utilicen únicamente la población reclutada para este estudio
Sexo N (%)	Hombres	22 (67)	325 (61,8)	Los identificados hacen referencia a las poblaciones de los estudios NCT02051972; NTC 02030418 y NTC 01700244
	Mujeres	11 (33)	201 (38,2)	
Indicaciones de estimulación, N (%)		FA permanente con BAV (incluye FA con respuesta ventricular lenta): 22 (67) Ritmo sinusal con BAV grado 2/3 y comorbilidades significativas: 6 (18) Bradicardia sinusal con pausas infrecuentes o síncope inexplicado: 5 (15)	FA permanente con BAV: 294 (55,9) Ritmo sinusal con bloque AV grado de alto grado: 46 (8,7) Bradicardia sinusal con pausas infrecuentes o síncope inexplicado: 186 (35,4)	
Comorbilidades		No descritas	Hipertensión: 420 (79,8) Hiperlipidemia: 355 (67,5) Enfermedad de arteria coronaria: 201 (38,2) Historia previa de intervención percutánea coronaria: 86 (16,3) Historia previa de bypass aortocoronario con injerto: 84 (16) Alteración cardiaca congestiva: 82 (15,6) Historia previa de infarto de miocardio: 73 (13,9) Diabetes mellitus: 43 (27,2) Enfermedad periférica vascular: 69 (13,1)	

N: número; DE: desviación estándar; FA: fibrilación auricular; BAV: bloqueo aurículo-ventricular.

Características de la intervención de los estudios sobre marcapasos NANOSTIM™			
Estudio (Nombre y número)	LEADLESS I: Evaluation of a new cardiac pacemaker NCT01700244	The LEADLESS II pacemaker IDE study NCT02030418	The LEADLESS observational study NTC02051972
Lugar de la implantación	Región apicoseptal del ventrículo derecho	Ápex del ventrículo derecho: 192/526 (36,5%). Septum apical: 96/526 (18,25 %). Salida, septum u otro: 215/526 (40,87 %). Datos perdidos: 1/526 (0,1 %)	No se han identificado estudios que utilicen únicamente la población reclutada para este estudio Los identificados hacen referencia a las poblaciones de los estudios NCT02051972; NTC 02030418 Y NTC 01700244
Duración de la intervención: media (DE) en minutos	28 ± 17; mediana: 24 minutos; (r: 11 – 74 min)	46,5 ± 25,3	
Estancia hospitalaria: media	31 ± 20 horas; rango : 17 – 113 h)	1,1 ± 1,7 días; rango: 0 – 33 días	
Necesidad de recolocación para alcanzar la posición final n, (%)	En este caso la recolocación se realiza debido a mediciones eléctricas inadecuadas: 0: 23 (70); 1: 4 (12); 2: 4 (12); 3: 2 (6)	No se especifica a qué se debe la recolocación: 0: 354/526 (67,3); 1: 89/526 (16,9); 2: 39/526 (7,41); 3: 22/526 (4,18)	
Necesidad de más de un dispositivo durante el procedimiento n, (%)	5 (15): Localización inadvertida del dispositivo en ventrículo izquierdo: 1; Mal funcionamiento del botón de liberación: 1; Alteración en el catéter de implantación por tortuosidad de los vasos venosos: 1; Alteración de la hélice del marcapasos durante la inserción: 1; Dificultad con el mecanismo de separación del dispositivo y el catéter de colocación: 1	No se especifica	
Tiempo de escopia	No descrito	13,9 ± 9,1 min (t de fluoroscopia)	
Necesidad de altos requerimientos técnicos para el implante	No descrito	Influencia de la experiencia del clínico medida por comparación del % de aparición de eventos adversos durante sus 10 primeros implantes frente al % de aparición durante el resto de implantes realizados por la misma persona (56 implantes); 6,8 % frente a 3,6 %; p = 0,56	

N: número; DE: desviación estándar; FA: fibrilación auricular; BAV: bloqueo aurículo-ventricular.

Principales resultados sobre efectividad del marcapasos NANOSTIM™			
Estudio (Nombre y número)	LEADLESS <sup>13,14,16,17</sup> NCT01700244	LEADLESS II <sup>16,17</sup> NCT02030418	
Umbral de estimulación Media (DE) en V	Implantación	0,83 ± 0,45 en pacientes con recolocación 0,75 ± 0,53 en pacientes sin recolocación; <i>p</i> = 0,684	204/526 pacientes; 0,82 ± 0,69
	Alta	0,39 ± 0,18 en pacientes con recolocaciones 0,42 ± 0,21 en pacientes sin recolocación; <i>p</i> = 0,696	499/526 pacientes; 0,55 ± 0,5
	3 meses	Descenso en la media entre implantación y alta hospitalaria: 0,77 ± 0,51 vs. 0,41 ± 0,2; <i>p</i> = 0,0001	387/526 pacientes; 0,58 ± 0,52
	6 meses	Diferencia media de umbrales implantación vs 3 meses: -0,31; <i>p</i> = 0,0011	299/526 pacientes; 0,53 ± 0,31
Amplitud onda R Media (DE) en mV	12 meses	0,4 ± 0,26 0,43 ± 0,3 0,39 ± 0,18 en pacientes con recolocación 0,44 ± 0,34 en pacientes sin recolocación; <i>p</i> = 0,660	80/526 pacientes; 0,58 ± 0,31
	Implantación	No descrito	493/526 pacientes; 7,8 ± 2,9
	Alta	No descrito	480/526 pacientes; 8,5 ± 3
	3 meses	Aumento significativo de +2,3; <i>p</i> < 0,0001 en comparación con la de implantación	353/526 pacientes; 9,5 ± 2,8
Impedancia de estimulación Media (DE) en Ohm	6 meses	10,6 ± 2,6	277/526 pacientes; 9,5 ± 2,9
	12 meses	10,3 ± 2,2	55/526 pacientes; 9,2 ± 2,9
	Implantación	No descrito	503/526 pacientes; 700 ± 295
	Alta	No descrito	500/526 pacientes; 651 ± 198
Compatibilidad con aparatos electromagnéticos	3 meses	Diferencia media de impedancia en implantación vs. 3 meses de -143,8; <i>p</i> = 0,0002	389/526 pacientes; 502 ± 141
	6 meses	625 ± 205	300/526 pacientes; 486 ± 136
	12 meses	627 ± 209	80/526 pacientes; 456 ± 111
Calidad de vida de los pacientes*	MODO MAGNÉTICO (VOO a 90 latidos/minuto): 31/33 pacientes antes del alta	No descrito	No descrito
	No descrito	No descrito	468/526 pacientes. Antes del alta: 0,805 ± 0,222 A las 12 semanas: 0,838 ± 0,178 <i>p</i> < 0,01

DE: desviación estándar, V: voltios; mV: milivoltios; > : mayor de.  
\*: datos adoptados del informe LBI<sup>2</sup>.

Principales resultados sobre seguridad del marcapasos NANOSTIM™		
Estudio (Nombre y número)	LEADLESS I <sup>13,14,16,17</sup> NCT01700244	LEADLESS II <sup>16-17</sup> NCT02030418
Aparición de eventos adversos	No descrito	No descrito
Menores	2 (6 %)	<b>Relacionados con el dispositivo:</b> 6,5 % (40 eventos/34 pacientes a los 6 meses). <b>Sin relación con el mismo:</b> 5,5 % (36 eventos/29 pacientes)
Mayores	32 (97 %)	504/526 (95,8 %)
Éxito del implante N (%)	1 (3 %)	No descrito
Morbilidad N (%)	No descrito	No descrito
Cardiovascular	No descrito	2/526 pacientes (0,38 %)*
Global	No descrito	4/526 (0,76 %)
Implantación	No descrito	28/526 (5,3 %)
Cardiovascular	No descrito	A los 6 meses: 19 (68 %) Entre 6 – 12 meses: 8 (29 %) >12 meses: 1 (4 %) Edad media: 79,1 ± 10,9 años (r: 40 – 97)
Mortalidad	1 (3 %) por ICTUS a los 18 días	4/156 pacientes (0,8 %) a los 6 meses de seguimiento
Global	Ningún cambio en umbrales >0,25 mV entre 3 – 12 meses de seguimiento	8 (1,6 %)
Incremento del umbral de estimulación que requiere retirada del dispositivo y reimplantación	1 (3 %) con desarrollo de taponamiento cardíaco	2 (0,4 %) no asociada a dispositivo
Perforación cardíaca N(%)	Ninguno	6 (1,2 %)
Síncope	Ninguna	6 casos (1,2 %): <b>Relacionados con el dispositivo:</b> 3 (0,6 %): 1 (0,2 %) asistolia y 2 (0,4 %) taquicardias ventriculares o FV <b>Sin relación con el dispositivo:</b> 3 (0,6 %) 1 (0,2 %) FA y 2 (0,4 %) FV o taquicardias ventriculares
Complicaciones vasculares	Ninguna	6 (1,1 %)
Arritmias, FA o taquicardias ventriculares	Ninguna	Identificación del desplazamiento a los 8 ± 6,4 días tras implantación Sin diferencia entre los implantados en ápex o en localizaciones no-apicales (p = 0,42)
Migración del dispositivo tras correcta colocación	1 (3 %) por existencia de Foramen Oval paso a ventrículo izquierdo	7/526 a los 160 ± 180 días tras implantación (100; r: 1 – 413)
Necesidad de recuperación/recambio del dispositivo	1 (3 %) Manejo: dispositivo retraído (duración 6 minutos) y recambio con otro en la posición correcta	Manejo: 3/7 nuevos marcapasos sin cables, 2/7 marcapasos convencionales, 1/7 estimulación biventricular o terapia resincronizadora
Motivos de recuperación/recambio del dispositivo	1 (3 %) paciente con foramen oval y migración del dispositivo a VI	4/7 pacientes por umbrales de estimulación elevados
Hospitalización durante el seguimiento	A los 90 días: 3 (9 %) 3 – 12 meses: 6 (18 %) sin relación con el dispositivo	No descrito

N: número total; >: mayor que; r: rango; VI: ventrículo izquierdo; DE: desviación estándar.

\*: Relacionadas con el procedimiento de implantación pero no con el dispositivo.

Principales resultados sobre seguridad del marcapasos NANOSTIM™. Continuación		
Estudio (Nombre y número)	LEADLESS I <sup>13,14,16,17</sup> NCT01700244	LEADLESS II <sup>16-17</sup> NCT02030418 The LEADLESS observational study <sup>16,17</sup> NTC02051972
<b>Morbilidad global</b>	Resultados obtenidos del total de población con marcapasos Nanostim™ implantado	
<b>Necesidad de recuperación / recambio del dispositivo</b>	<p>41 casos/1423 pacientes: 4/41 casos tras 2 años desde el implante (media: 2,6 ± 0,4); ninguno de ellos dependiente de marcapasos 37/41 casos tras 0,7 ± 0,5 años desde el implante</p> <p>16 casos/1197 pacientes con recuperación del dispositivo: - 5 recuperaciones agudas (&lt;6 semanas tras implantación); media de tiempo entre implante y recuperación: 6 días (rango: 1 – 13 días), mediana: 6 días - 11 recuperaciones crónicas (≥6 semanas tras implantación); media de tiempo entre implante y recuperación: 346 días (rango: 88 – 1188 días); mediana: 220 días</p> <p>73casos/1423 pacientes con recuperación del dispositivo (53 de ellos tras la emisión del aviso por parte de la industria)</p> <p><b>ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO DE RECUPERACIÓN:</b> 90,4 %; en 66/73 pacientes (rango de duración de los dispositivos 1 día – 4 años)</p> <p><b>ABANDONO DEL DISPOSITIVO SIN RECUPERACIÓN:</b> 115/1423 pacientes tras el aviso por parte de la industria: - 107/115 recibieron un marcapasos convencional - 8/115 se les implantó otro marcapasos sin cable (incluyendo el Nanostim)</p>	
<b>Motivos de recuperación / recambio del dispositivo</b>	<p>16 casos/1197 pacientes con: Recuperaciones agudas del dispositivo (5/16 pacientes): - Incremento de los umbrales de estimulación: 4/5 pacientes - Necesidad de upgrade a prevención secundaria con desfibrilador: 1/5</p> <p>Recuperaciones crónicas del dispositivo (11/16 pacientes): - Incremento de los umbrales de estimulación: 4/11 pacientes - Hipofunción ventricular izquierda con sintomatología asociada a miocardiopatía asociada a miocardiopatía derecha: 5/11 pacientes - Fallo de la estimulación: 1/11 pacientes</p> <p>Por preferencia del paciente (1/11 pacientes)</p> <p>73casos/1423 pacientes - Incremento de los umbrales de estimulación (8/1423) - Necesidad de upgrade a estimulación biventricular o desfibrilador principalmente por deterioro de la función del ventrículo izquierdo (9/1423) - Retirada electiva (2/1423) - Agotamiento de la batería (8/1423) - Retirada profiláctica en pacientes dependientes de marcapasos tras el aviso emitido por la compañía fabricante (46/1423)</p>	

Principales resultados sobre seguridad del marcapasos NANOSTIM™. Continuación		
Estudio (Nombre y número)	LEADLESS I <sup>1,3,4,16,17</sup> NCT01700244	LEADLESS II <sup>16,17</sup> NCT02030418 The LEADLESS observational study <sup>16,17</sup> NTC02051972
<b>Agotamiento de la batería</b>	<p><b>Resultados obtenidos del total de población con marcapasos Nanostim™ implantado</b></p> <p>34 fallos/1423 pacientes (30 en Europa, 3 en EEUU y 1 en Australia). 28 casos asintomáticos/34 fallos y 6 casos con bradicardia/34 fallos</p> <p><b>Duración de la batería en los fallos:</b> media 140 ± 70 días (rango: 31 – 353 días)</p> <p><b>Manejo de estos pacientes:</b> 6/34: recuperación del dispositivo e implantación de nuevo marcapasos sin cables 2/34: recuperación del dispositivo e implantación de marcapasos convencional 16/34: abandono del marcapasos sin cables e implantación de un convencional 2/34: abandono e implantación de un nuevo marcapasos sin cables 8/34: abandono del marcapasos sin cables y observación de la situación clínica sin colocación de un nuevo dispositivo</p>	
<b>Eventos adversos asociados a la recuperación</b>	<p><b>Menores</b></p> <p>3 eventos en 73 intentos de recuperación/ 1423 pacientes implantados: 3 casos de lesión de válvula tricúspide sin secuelas a los 3 meses de seguimiento ni evidencias ecográficas</p>	<p><b>Mayores</b></p> <p>2 eventos en 73 intentos de recuperación/1423 pacientes: 1 caso con fistula AV y 1 caso de migración a arteria pulmonar por mal anclaje del dispositivo al sistema de recuperación</p>

AV: aurículo-ventricular.

Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™			
Estudio (Nombre y número)	Micra Transcatheter Pacing Study NTC 02004873	The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry NTC 02536118	The Micra transcatheter pacing system continued access study protocol. NTC 02488681
Referencias de documentos	18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25	26	25
Países	Australia, Austria, Canadá, China, República Checa, Dinamarca, Francia, Grecia, Hungría, India, Italia, Japón, Malasia, Holanda, Serbia, Sudáfrica, España, Reino Unido y Estados Unidos.	EEUU, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Israel, Italia, Kuwait, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Polonia, Portugal, Rusia, Suiza, Emiratos Arabes Unidos, Reino Unido y España (Barcelona, Coruña, Santiago de Compostela, Toledo y Vitoria-Gasteiz)	EE.UU.
Financiación	Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure (Medtronic plc, Mounds View, Minnesota)	Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure (Medtronic plc, Mounds View, Minnesota)	Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure (Medtronic plc, Mounds View, Minnesota)
Intervención/producto	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ LCP	Confirmar la seguridad y eficacia de su uso en la práctica clínica real	Dar soporte al sistema Micra durante su revisión por la FDA
Diseño del estudio	Serie de casos sin comparador	Serie de casos sin comparador	Serie de casos sin comparador
Duración del estudio	Noviembre 2013 – en curso (fecha estimada mayo 2017)	Julio 2015 – en curso (fecha estimada agosto 2026)	Junio 2015 – Julio 2016
Tamaño de la población total (N)	Total: 726 pacientes* Variables efectividad: 630 - 12 meses: 630 - 24 meses: 58 - Calidad de vida: 504 - Subgrupo con umbrales > 1 V a 0,24 ms): 83 - Pericia clínica: 726 Variables seguridad: 726	Planeados: 2450 pacientes. A los 30 días: - Seguridad: 795 pacientes - Efectividad: 701 pacientes A los 3 meses, efectividad: 39 pacientes A los 6 meses, efectividad: 25 pacientes	Planeados: 285 pacientes. Sólo se obtienen datos de 269 pacientes implantados
Características de la población	Pacientes con indicación de estimulación cardiaca VVI (R) con > 18 años	Indicación de estimulación cardiaca VVI (R), niños y adultos	Indicación de estimulación cardiaca VVI (R) con > 18 años.

N: número; >: mayor de.

\*: La cohorte incluida en este estudio tiene un total de 726 pero para el análisis de sus resultados en efectividad, seguridad, calidad de vida...se han utilizado subgrupos más pequeños, probablemente por pérdida de datos aunque en los estudios no se especifica dichas pérdidas.

<b>Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™ . Continuación</b>			
<b>Estudio (Nombre y número)</b>	<b>Micra Transcatheter Pacing Study NTC 02004873</b>	<b>The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry NTC 02536118</b>	<b>The Micra transcatheter pacing system continued access study protocol. NTC 02488681</b>
<b>Criterios de inclusión</b>	Indicación clase I o II de la ACC/AHA/HRS 2008 de estimulación cardíaca ventricular unicameral (bradicardia debida a taquiarritmia auricular, enfermedad del nódulo sinusal, disfunción del nódulo aurículo ventricular u otras causas)	Intención de tratamiento o de recibir implantación de un dispositivo sin cables Micra (la entrada al estudio debe ser previa a la implantación)	Indicación clase I o II de estimulación unicameral ventricular con intención de ser tratado mediante dispositivo sin cables Micra
<b>Criterios de exclusión</b>	Dependientes de marcapasos (ritmo de escape < 30 latidos/min) – criterio eliminado el 23/07/2014 tras los resultados de la evaluación temprana del rendimiento del dispositivo Pacientes con implantación previa de alguno de los siguientes dispositivos: marcapasos, desfibrilador cardioversor o dispositivo de resincronización cardíaca. Pacientes con angina inestable o con infarto agudo de miocardio en los últimos 30 días. Implantes neuroestimuladores o cualquier otro dispositivo electrónico, válvula mecánica tricúspide, implante en vena cava o dispositivo de asistencia ventricular existente. Pacientes con obesidad mórbida, alteraciones anatómicas de la vena femoral que impidan el cateterismo, intolerancia al material de fabricación del dispositivo (aleación de níquel y titanio) o hipersensibilidad a menos de 1 mg de dexametasona Esperanza de vida < 1 año, embarazo o en periodo de lactancia	Imposibilidad de completar el seguimiento. Pacientes con criterios de exclusión determinados a nivel local, pacientes que formen parte de otro estudio sobre fármacos o dispositivos médicos que puedan afectar a los resultados de este o bien que vayan a iniciar su participación en algún otro estudio con estas características	Infarto agudo de miocardio 30 días antes del procedimiento. Existencia previa de neuroestimulador o cualquier otro dispositivo crónico implantado electrónico. Válvula tricúspide mecánica, filtro en vena cava o dispositivo de asistencia ventricular izquierda. Obesidad mórbida y que se considere que no se podrán obtener valores de comunicación telemétrica $\leq$ 5 pulgadas. Sujetos con anomalías anatómicas en vena femoral que impidan la entrada de una sonda de 23 F. Intolerancia conocida a las aleaciones de níquel-titanio. Contraindicación de unidosis de 1 mg de acetato de dexametasona. Esperanza de vida < 1 año y pacientes incluidos en estudios donde pueden existir factores de confusión

Min: minutos; > : mayor de; < : menor de;  $\leq$  : menor o igual a.

Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Continuación			
Estudio (Nombre y número)	Micra Transcatheter Pacing Study NTC 02004873	The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry NTC 02536118	The Micra transcatheter pacing system continued access study protocol. NTC 02488681
<b>Primarias</b>	<p>Efectividad: umbrales de estimulación adecuados a los 6 meses (<math>\leq 2</math> V a 0,24 ms) y estables (sin incrementos <math>\leq 1,5</math> V desde la implantación)</p> <p>Seguridad: libre de complicaciones mayores relacionadas con el dispositivo o el procedimiento a los 6 meses de la implantación (187 días desde la misma)</p>	<p>Seguridad: aparición de complicaciones agudas a los 30 días de la implantación y supervivencia libre de complicaciones a largo plazo (más de 9 años)</p>	<p>Seguridad: eventos adversos a los 3 meses de seguimiento</p>
<b>Variables resultado</b>	<p><b>Efectividad:</b> confirmación a los <b>6 meses</b> del control automático de la estimulación ventricular y de la respuesta del dispositivo durante pruebas de esfuerzo.</p> <p>Otras variables: eventos adversos, rendimiento eléctrico, monitorización ambulatoria, calidad de vida y orientación del dispositivo</p> <p><b>Seguridad:</b> a los <b>12 meses</b>, porcentaje libre de eventos adversos relacionados con el dispositivo o el procedimiento de implantación en <math>&gt; 82\%</math> de los pacientes</p> <p>24 meses. Media en pacientes con éxito de implantación: 4 meses (r: 0 – 14 meses)</p> <p>Efectividad: 24 meses (58/726 pacientes)</p> <p>Seguridad: 12 meses (726/726)</p> <p>Calidad de vida: 3 meses (504/726)</p>	<p>Efectividad: rendimiento eléctrico del dispositivo (impedancia y umbral de estimulación a los 9 años) y duración del dispositivo</p> <p>Seguridad: Complicaciones clasificadas por tipo de implante y revisión del sistema (incluye extracción, reemplazo y reposición)</p>	<p>No se describen</p>
<b>Seguimiento</b>	<p>989 pacientes cohorte de revisión: media de seguimiento de 12,6 <math>\pm</math> 7,6 meses</p> <p>No se describen pérdidas durante el seguimiento pero no se analizan los datos sobre el total de 726 pacientes. Subgrupo de análisis de pacientes con umbrales elevados en la implantación: 11 pacientes (13,3 %)</p>	<p>Duración estimada del registro: 11 años.</p> <p>Disponibilidad de datos: 3 meses de seguimiento</p>	<p>2,4 <math>\pm</math> 2,4 meses</p>
<b>Pérdidas durante el seguimiento (N, %)</b>	<p>989 pacientes cohorte de revisión: media de seguimiento de 12,6 <math>\pm</math> 7,6 meses</p> <p>A los 3 meses de seguimiento no se describe ninguna pérdida</p>	<p>A los 3 meses de seguimiento no se describe ninguna pérdida</p>	<p>No se dispone de datos</p>

$\leq$ : menor o igual; V: voltios;  $>$ : mayor de; N: número; r: rango.

Características de la población de los estudios sobre marcapasos MICRA™			The Micra transcatheter pacing system post-approval registry NTC 02536118	The Micra transcatheter pacing system protocol. NTC 02488681
Estudio (Nombre y número)	Micra transcatheter pacing study NTC 02004873			
Edad (media; DE), a	725/726 pacientes: 75,9 ± 10,9 años		795 pacientes: 75,2 ± 14,2	No se dispone de datos
Sexo N (%)	427/726 pacientes: 58,7 %		495/795 pacientes: 62,3 %	
	299/726 pacientes: 41,3 %		300/795 pacientes: 37,7 %	
Mujeres				
Indicaciones de estimulación, N (%)	725/726 pacientes: - Bradicardia asociada a taquiarritmia auricular persistente o permanente: 64 % - Enfermedad del nódulo sinusal sintomática: 17,5 % - Bloqueo AV: 14,8 % - Otras causas: 3,7 %		795 pacientes: - Bradicardia asociada a taquiarritmia auricular persistente: 57,7 % - Bloqueo AV: 14,7 % - Síncope: 14,1 % - Enfermedad sintomática del nódulo sinusal: 8 % - Otras causas sin taquiarritmia persistente: 3,4 %.	
Comorbilidades N (%)	726 pacientes: Diabetes: 207/726 (28,6 %) EPOC: 90/726 (12,4 %) Distinción renal: 145/726 (20 %) Bloqueo de rama izquierda: 98/726 (13,5 %) Enfermedad vascular: 53/726 (7,3 %) Enfermedad coronaria: 203/726 (28 %) Fibrilación auricular: 526/726 (72,6 %) Insuficiencia cardíaca congestiva: 123/726 (17 %) Hipertensión: 570/726 (78,6 %) Alteración valvular: 306/726 (42,2 %)		795 pacientes: Fibrilación auricular: 532/795 (66,9%) HTA: 454/795 (57,1 %) Diabetes: 196/795 (24,7 %) Distinción renal: 152/795 (19,1 %) Enfermedad coronaria: 132/795 (16,6 %) EPOC: 67/795 (8,4 %) Insuficiencia cardíaca congestiva: 46/795 (5,8 %) Implantes cardíacos previos: - Marcapasos convencional: 73/795 - Desfibrilador cardiovisor: 13/795 - Monitor implantable: 6/795.	

N: número; DE: desviación estándar, a: años; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Características de la intervención de los estudios sobre marcapasos MICRA™			
Estudio (Nombre y número)	Micra transcatheter pacing study NTC 02004873	The Micra transcatheter pacing system post-approval registry NTC 025361 18	The Micra transcatheter pacing system continued access study protocol. NTC 02488681
Lugar de la implantación	711/726 pacientes: Ápex: 477/726 pacientes (65,7 %) Septum: 229/726 pacientes (31,5 %) Otros: 5/726 (2,8 %) Sin datos: 15/726 pacientes (8,4 %)	795 pacientes: Ápex: 312/795 pacientes (39,3 %) Septum: 414/795 pacientes (52,1 %) Otros: 69/795 pacientes (8,2 %)	No se dispone de datos
Duración de la intervención: media (DE) en minutos	719/726 pacientes 34,8 ± 24,1 minutos r: 7 – 280 minutos	No descrito	
Estancia hospitalaria: media	140/726 pacientes: 2 ± 2 días (mediana: 1 día)	No descrito	
Necesidad de recolocación para alcanzar la posición final n, (%)	140/725 pacientes (no se especifica el motivo): 0: 82/140 pacientes Entre 1 – 4 intentos: 52/140 pacientes ≥ 5 intentos: 6/140 pacientes	614/795 pacientes (77,3 %) necesitó ≤ 2 intentos hasta alcanzar la posición final adecuada	
Necesidad de más de un dispositivo durante el procedimiento n, (%)	140/726 pacientes: A los 3 meses: 2 pacientes debido a mediciones eléctricas inapropiadas	No descrito	
Tiempo de escopia	713/726 pacientes 8,9 ± 16,6 minutos r: 1 – 387 minutos	No descrito	
Necesidad de altos requerimientos técnicos para el implante	Influencia de la experiencia clínica sobre complicaciones mayores asociadas al procedimiento: - Sin asociación entre nº implantes y % de EA graves a los 30 días: OR: 0,99; IC 95 %: 0,95 – 1,04; p = 0,755 - Sin asociación entre experiencia clínica y derrame pericárdico (EA más frecuente): OR: 1,01; IC 95 %: 0,96 – 1,07; p = 0,62	Sólo se dan datos de la participación de 149 médicos en los procedimientos de implantación, de los que el 86,6 % no habían implantado un dispositivo Micra previamente	

N: número; DE: desviación estándar; r: rango; ≥: mayor o igual; EA: eventos adversos; OR: odds ratio.

Principales resultados sobre efectividad del marcapasos MICRA™			
Estudio (Nombre y número)	Micra transcatheter pacing study NTC 02004873	The Micra transcatheter pacing system post-approval registry NTC 02536118	The Micra transcatheter pacing system continued access study protocol. NTC 02488681
Umbral de estimulación Media (DE) en V	Implantación	711/726 pacientes: < 1 V a 0,24 ms: 628/711 pacientes > 1 V a 0,24 ms: 83/711 pacientes - 52/83 con umbral entre >1 – ≤ 1,5 V - 31/83 con umbral > 1,5 V	701/795 pacientes: 0,6 ± 0,56 V a 0,24 ms: - 87,2 % con umbral ≤ 1 V - 9,8 % con umbral entre >1 – ≤ 2 V - 3 % con umbral > 2 V.
	12 meses	630/726 pacientes: - 586/630 con umbral ≤ 1V (0,6 ± 0,38 V) - 44/630 con umbral > 1 V	No descrito. Sólo disponibles datos a los 3 y 6 meses (39/795 pacientes con 0,5 ± 0,3 V y 25/795 pacientes con 0,6 ± 0,3 V, respectivamente)
Amplitud onda R Media (DE) en mV	24 meses	58/726 pacientes: - 56/58 pacientes con umbral ≤ 1 V (0,53 ± 0,23 V) - 2/58 pacientes con umbral > 1 V	No descrito
	12 meses	690/726 pacientes: 11,2 mV	701/795 pacientes: 11,4 ± 5,3 mV
Impedancia de estimulación Media (DE) en Ohm	24 meses	577/726 pacientes: 15,1 mV	No descrito
	12 meses	56/726 pacientes: 15,5 mV	No descrito
Calidad de vida de los pacientes*	Implantación	720/726 pacientes: 724 Ω	701/795 pacientes: 721 ± 181 Ω
	12 meses	654/726 pacientes: 596 Ω	No descrito. Sólo disponibles datos a los 3 y 6 meses (39/795 pacientes; 634 ± 143 Ω y 25/795 pacientes; 572 ± 115 Ω, respectivamente)
Satisfacción de los pacientes	24 meses	60/7263 pacientes: > 600 Ω	No descrito
		488/726 pacientes (SF-36): - Componente físico: Δ +5 % a los 3 m (p < 0,05) - Componente mental: Δ +8 % a los 3 m (p < 0,05)	No descrito
	Muy satisfechos o satisfechos con: Recuperación: 90 %, aspecto físico: 96 % y actividad diaria: 72 %	No descrito	No descrito

DE: desviación estándar, V: voltios; mV: milivoltios; > : mayor de; < : menor de; ± : menor o igual, Δ: incremento de. \*: datos adoptados del informe LBJ<sup>2</sup>; Ω: Ohms.

<b>Principales resultados sobre seguridad del marcapasos MICRA™</b>				
<b>Estudio (Nombre y número)</b>		<b>Micra transcatheter pacing study NTC 02004873</b>	<b>The Micra transcatheter pacing system post-approval registry NTC 02536118</b>	<b>The Micra transcatheter pacing system continued access study protocol. NTC 02488681</b>
<b>Aparición de eventos adversos</b>	<b>Menores</b>	No descrito	No descrito	No descrito
	<b>Mayores</b>	32 eventos/726 pacientes 30 días del implante: 24 eventos en 21 pacientes (2,89 %) 30 días – 6 meses: 6 eventos en 6 pacientes (0,83 %) > 6 meses: 2 eventos en 2 pacientes (0,28 %)	A los 30 días 13 eventos/12 pacientes del total de 795 (1,51 %); Trombosis venosa profunda: 1/1 (0,13 %) Complicaciones en el lugar de la punción: 6/6 (0,75 %) Efusión/perforación cardíacas: 1/1 (0,13 %) Problemas del dispositivo (desplazamientos y problemas de estimulación): 2/2 (0,25 %) Otros: 3/3 (0,38 %)	
<b>Éxito del implante N (%)</b>		720 implantes/726 pacientes (99,17 %)	792/795 pacientes (99,6 %)	269 implantes con éxito
<b>Morbilidad N (%)</b>		No descrito	No descrito	No descrito
<b>Mortalidad</b>	<b>Cardiovascular Global</b>	No descrito	No descrito	
	<b>Implantación Cardiovascular</b>	1/726 pacientes (0,14%) 32/726 pacientes 10 paradas cardíacas 22 causas cardíacas no súbitas	1/795 pacientes (0,13 %) No descrito	
	<b>Global</b>	77/726 pacientes; 32 causas cardiovasculares. 43 no cardíacas 2 causas desconocidas	22/795 pacientes sin especificar causas.	
<b>Incremento del umbral de estimulación que requiere retirada del dispositivo y reimplantación</b>		2/726 pacientes a los 30 días de la implantación.	No descrito	

N: número total; > : mayor que; r: rango; VI: ventrículo izquierdo; DE: desviación estándar.

Principales resultados sobre seguridad del marcapasos MICRA™. Continuación			
Estudio (Nombre y número)	Micra transcatheter pacing study NTC 02004873	The Micra transcatheter pacing system post-approval registry NTC 02536118	The Micra transcatheter pacing system continued access study protocol. NTC 02488681
<b>Perforación cardiaca N (%)</b>	11/726 pacientes (1,52 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>- A los 30 días: 10 (1,38 %)</li> <li>- 30 días – 6 meses: 1 (0,14 %)</li> </ul>	5/795 pacientes (0,63 %) relacionados con el dispositivo o el procedimiento	No descrito
<b>Síncope</b>	1/726 pacientes (0,14 %) a los 30 días.	0/795 pacientes	
<b>Complicaciones vasculares</b>	Embolismo y trombosis: 2/726 pacientes (0,28 %) a los 30 días: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 trombosis venosa profunda (0,14 %)</li> <li>- 1 embolismo pulmonar (0,14 %)</li> </ul>	1/795 pacientes: trombosis venosa profunda: 1 evento/1 paciente (0,13 %)	
<b>Arritmias, FA o taquicardias ventriculares</b>	9 arritmias/140 pacientes (3 meses de seguimiento) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 bloqueos AV transitorios</li> <li>- 2 bloqueos de rama derecha</li> <li>- 2 taquicardias ventriculares</li> <li>- 1 fibrilación ventricular</li> </ul>	0/795 pacientes	
<b>Migración del dispositivo tras correcta colocación</b>	0/726 pacientes	0/795 pacientes	
<b>Necesidad de recuperación / recambio del dispositivo N(%) / Media (DE); r</b>	11 revisiones del dispositivo en 10 pacientes del total de 989 pacientes (combinación de estudios NTC 02004873 y 02488681) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7/11 abandonados (r: 5 – 296 días tras la implantación)</li> <li>- 3/11 extracciones percutáneas (r: 9 – 406 días tras la implantación)</li> <li>- 1/11 extracción durante intervención quirúrgica de reemplazo valvular a los 430 días de la implantación</li> </ul>		
<b>Motivos de recuperación / recambio del dispositivo</b>	Revisión temprana (5 – 104 días tras implante): 5/11 revisiones <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 umbrales elevados</li> <li>- 1 empeoramiento clínico de insuficiencia cardiaca</li> <li>- 1 síndrome de marcapasos</li> </ul> Revisión tardía (229 – 430 días): 5/11 revisiones <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 empeoramiento clínico de insuficiencia cardiaca</li> <li>- 1 síndrome de marcapasos</li> <li>- 1 endocarditis en válvula protésica a los 430 días</li> <li>- 1 agotamiento de la batería a los 406 días</li> </ul>		
<b>Hospitalización durante el seguimiento</b>	17/726 pacientes (2,3 %): 13 derrames pericárdicos, 4 restantes no descritos	4/795 pacientes (0,5 %) correspondientes a 4/13 EA	No descrito

N: número total; DE: desviación estándar; AV: aurículoventricular; r: rango; EA: eventos adversos.

Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™ . Estudios individuales					
Estudio (Nombre y número)	Kypta et al. 2016	Martínez-Sande et al. 2017	Da Costa et al. 2017	Sideris et al. 2017	
Referencias de documentos	27	28	29	30	
Países	Austria	España	Francia	Grecia	
Financiación	No descrito	No descrito	No descrito	Sistema Nacional de Salud	
Intervención/producto	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ LCP	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ LCP	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ LCP	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™ LCP	
Diseño del estudio	Serie de casos sin comparador	Serie de casos sin comparador	Serie de casos sin comparador	Serie de casos sin comparador	
Duración del estudio	Septiembre 2015 – Noviembre 2016	Junio 2015 – Mayo 2016	Mayo 2015 – Julio 2016	Abril – Mayo 2016	
Tamaño de la población total (N)	6 pacientes	30 pacientes	14 pacientes	6 pacientes	
Características de la población	Pacientes con infección grave del marcapasos convencional	Pacientes con indicación de estimulación cardiaca VVI	Pacientes con contraindicación de marcapasos convencional o con imposibilidad para su colocación	Pacientes con indicación de estimulación VVI	

<b>Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios individuales. Continuación</b>			
<b>Estudio (Nombre y número)</b>	<b>Kypta et al. 2016</b>	<b>Martínez-Sande et al. 2017</b>	<b>Da Costa et al. 2017</b>
<b>Criterios de inclusión</b>	Pacientes dependientes de marcapasos, con indicación clase I y extracción del dispositivo convencional por infección grave	Pacientes con indicación de marcapasos unicameral en pacientes con edad $\geq$ 65 años	Pacientes con indicación de implantación de marcapasos, con contraindicaciones absolutas o relativas a la colocación de uno convencional (trombosis o estenosis de vena cava superior, trombosis bilateral de subclavia, dificultades de acceso venoso, fallo renal con acceso venoso limitado e infección bilateral grave de marcapasos convencional)
<b>Criterios de exclusión</b>	No descritos	No descritos	No descritos
<b>Variables resultado</b>	<b>Primarias</b> Infección activa (proteína C reactiva y recuento de serie blanca)	Parámetros de rendimiento eléctrico en la implantación y durante el seguimiento	Tasa de éxito de implantación Rendimiento eléctrico
	<b>Secundarias</b> Infección aguda o reinfección (PET) Aparición de complicaciones mayores o menores	Complicaciones relacionadas con el procedimiento de implantación.	Ausencia de eventos adversos graves a los 3 meses de seguimiento
<b>Seguimiento</b>	3 meses Revisiones al mes, 2, 3, y 6 meses	Media de seguimiento: 5,3 $\pm$ 3,3 meses Revisiones al mes, 3, 6 y 12 meses	3 meses 6 meses
<b>Pérdidas durante el seguimiento (N, %)</b>	0 pacientes	No descrito	0 pacientes

$\geq$ : mayor o igual.

<b>Características de la población y la intervención de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios individuales</b>			
<b>Estudio (Nombre y número)</b>	<b>Kypta et al. 2016</b>	<b>Martínez-Sande et al. 2017</b>	<b>Da Costa et al. 2017</b>
<b>Edad (media; DE), a</b>	78,3 ± 11,9 años	79,4 ± 6,4 años	75 ± 10 años
<b>Sexo N (%)</b>			
<b>Hombres</b>	4/6 (66)	20/30 (66,7)	7/14 (50)
<b>Mujeres</b>	2/6 (34)	10/30 (33,3)	7/14 (50)
<b>Indicaciones de estimulación, N (%)</b>	Bloqueo AV con fibrilación auricular permanente: 5/6 (83) Ritmo sinusal con bloqueo AV intermitente: 1/6 (17)	Fibrilación auricular lenta: 28/30 (93,3) Bloqueo trifascicular y síncope: 1/30 (3,3) Episodios recurrentes de taquicardia auricular rápida: 1/30 (3,3)	Bloqueo AV: 10/40 (25,0) Fibrilación auricular no controlada: 3/14 (21,4) Bradiarritmia: 1/14 (7,1)
<b>Comorbilidades N (%)</b>	HTP: 4/6 (66) HTA: 4/6 (66) Valvulopatía: 3/6 (50) Diabetes: 3/6 (50) Coronariopatía: 2/6 (33) Disfunción renal: 1/6 (16) EPOC: 1/6 (16)	Fibrilación auricular: 28/30 (93,3) HTA: 25/30 (83,3) Diabetes: 11/30 (36,6) Valvulopatía: 8/30 (26,6) EPOC: 6/30 (20) Isquemia cardiaca: 6/30 (20) Enfermedad arterial periférica: 5/30 (16,6) Disfunción renal: 2/30 (6,6)	HTA: 12/14 (86) Fibrilación auricular: 9/14 (64) Disfunción renal: 8/14 (57) Diabetes: 6/14 (43) Valvulopatía: 3/14 (21,5) Coronariopatía: 3/14 (21,5) EPOC: 2/14 (14,3)
			Síncope: 4/6 (66,7) Bradiarritmia: 3/6 (50) Presíncope: 1/6 (16,7) Bloqueo completo: 2/6 (33,3) Fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta: 1/6 (16,7)
			Disfunción renal: 5/6 (83,3) Dificultad de acceso venoso a través de vena cava superior: 5/6 (83,3) Patología cerebrovascular: 3/6 (50) Enfermedad vascular periférica: 3/6 (50) HTA: 3/6 (50) Diabetes: 2/6 (33,3) Anemia: 1/6 (16,7)

N: número; DE: desviación estándar; a: años; HTP: hipertensión pulmonar; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

<b>Características de la población y la intervención de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios individuales. Continuación</b>				
<b>Estudio (Nombre y número)</b>	<b>Kypta et al. 2016</b>	<b>Martínez-Sande et al. 2017</b>	<b>Da Costa et al. 2017</b>	<b>Sideris et al. 2017</b>
<b>Lugar de la implantación</b>	Septum apical: 6/6 (100)	Región apical: 20/30 (66,6) Medioseptal: 9/30 (30) Tracto de salida del ventrículo derecho: 8/30 (3,3)	Septum apical: 14/14 (100)	No descrito
<b>Duración de la intervención: media (DE) en minutos</b>	34,1 ± 15,3 min	No descrito	45 ± 7 min	No descrito
<b>Estancia hospitalaria: media</b>	3 – 7 días	No descrito	No descrito	No descrito
<b>Necesidad de recolocación para alcanzar la posición final n, (%)</b>	Media de 2 intentos por paciente	No descrito	8/14 recolocaciones (57 % de la población incluida) Media: 1,7 ± 0,7 intentos	No descrito
<b>Necesidad de más de un dispositivo durante el procedimiento n, (%)</b>	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
<b>Tiempo de escopia</b>	8,1 ± 6,3 min	No descrito	14/14 pacientes: 4,6 ± 1,2 min	No descrito
<b>Necesidad de altos requerimientos técnicos para el implante</b>	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito

N: número; DE: desviación estándar; min: minutos.

<b>Principales resultados sobre efectividad del marcapasos MICRA™. Estudios individuales</b>					
<b>Estudio (Nombre y número)</b>		<b>Kypta et al. 2016</b>	<b>Martínez-Sande et al. 2017</b>	<b>Da Costa et al. 2017</b>	<b>Sideris et al. 2017</b>
<b>Umbral de estimulación Media (DE) en V</b>	<b>Implantación</b>	0,5 ± 0,4 V	30/30 pacientes: 0,59 V	14/14 pacientes: 0,57 ± 0,2 V	6/6 pacientes: 5,8 ± 0,75 mV
	<b>3 meses</b>	6/6 pacientes (100 %) umbrales adecuados ≤ 1 V a 0,24 ms Media: 0,4 ± 0,1 V	19/30 pacientes: 0,51 V	14/14 pacientes: 14 ± 7 mV	No descrito
<b>Amplitud onda R Media (DE) en mV</b>	<b>6 meses</b>	No descrito	16/30 pacientes, umbrales adecuados ≤ 1 V a 0,24 ms Media: 0,49 V	No descrito	6/6 pacientes: 8 ± 0,89 mV
	<b>12 meses</b>	No descrito	4/30 pacientes, umbrales adecuados ≤ 1 V a 0,24 ms Media: 0,54 V	No descrito	No descrito
<b>Impedancia de estimulación Media (DE) en Ohm</b>	<b>Implantación</b>	6/6 pacientes: 7,7 ± 3,1 mV	30/30 pacientes: 12,3 mV	14/14 pacientes: 12 ± 6 mV	6/6 pacientes: 5,8 ± 0,75 mV
	<b>3 meses</b>	6/6 pacientes: 12,4 ± 5,5 mV	19/30 pacientes: 13,8 mV	14/14 pacientes: 14 ± 7 mV	No descrito
	<b>6 meses</b>	No descrito	16/30 pacientes: 14,9 mV	No descrito	6/6 pacientes: 8 ± 0,89 mV
<b>Compatibilidad con aparatos electromagnéticos</b>	<b>12 meses</b>	No descrito	4/30 pacientes: 14,4 mV	No descrito	No descrito
	<b>Implantación</b>	6/6 pacientes: 605 ± 154 Ω	30/30 pacientes: 711 Ω	14/14 pacientes: 780 ± 210 Ω	6/6 pacientes: 633 ± 115,08 Ω
	<b>3 meses</b>	6/6 pacientes: 608 ± 98 Ω	19/30 pacientes: 575,8 Ω	14/14 pacientes: 663 ± 100 Ω	No descrito
<b>Calidad de vida de los pacientes*</b>	<b>6 meses</b>	No descrito	16/30 pacientes: 590,6 Ω	No descrito	6/6 pacientes: 600 ± 70,71 Ω
	<b>12 meses</b>	No descrito	12/30 pacientes: 560 Ω	No descrito	No descrito
<b>Calidad de vida de los pacientes*</b>	<b>Compatibilidad con aparatos electromagnéticos</b>	No descrito	El dispositivo Micra es compatible con RM	No descrito	No descrito
<b>Calidad de vida de los pacientes*</b>			No descrito	No descrito	

DE: desviación estándar; V: voltios; ms: milisegundo; mV: milivoltios; >: mayor de; <: menor de; ≤: menor o igual; Δ: incremento de; Ω: Ohms; \*: datos adoptados del informe LBI<sup>®</sup>; RM: resonancia magnética.

<b>Principales resultados sobre seguridad del marcapasos MICRA™ . Estudios individuales</b>					
Estudio (Nombre y número)	Kypta et al. 2016	Martínez-Sande et al. 2017	Da Costa et al. 2017	Sideris et al. 2017	
<b>Aparición de eventos adversos</b>	<b>Menores</b>	No descrito	No descrito	1/14 pacientes (7,1 %) relacionado con el dispositivo	No descrito
	<b>Mayores</b>	No descrito	1/30 pacientes: derrame pericárdico moderado sin repercusión hemodinámica	No descrito	No descrito
<b>Éxito del implante N (%)</b>	6/6 pacientes (100)	30/30 pacientes (100)	14/14 (100)	No descrito	No descrito
<b>Morbilidad N (%)</b>	<b>Cardiovascular</b>	No descrito	1/30 (3,3) pacientes con morbilidad cardíaca relacionada con el dispositivo o el procedimiento	1/14 pacientes (7,1): arresto cardiocirculatorio (relacionado con el dispositivo o el procedimiento)	No descrito
<b>Mortalidad</b>	<b>Global</b>	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
	<b>Implantación</b>	0/6 pacientes	No descrito	0/14 pacientes	No descrito
	<b>Cardiovascular</b>	0/6 pacientes	No descrito	No descrito	No descrito
	<b>Global</b>	0/6 pacientes	No descrito	0/14 pacientes	No descrito
<b>Incremento del umbral de estimulación que requiere retirada del dispositivo y reimplantación</b>	0/6 pacientes	0/30 pacientes	0/14 pacientes	No descrito	No descrito

N: número total; > : mayor que; r: rango; V: ventrículo izquierdo; DE: desviación estándar.

<b>Principales resultados sobre seguridad del marcapasos MICRA™. Estudios individuales. Continuación</b>				
<b>Estudio (Nombre y número)</b>	<b>Kypta et al. 2016</b>	<b>Martínez-Sande et al. 2017</b>	<b>Da Costa et al. 2017</b>	<b>Sideris et al. 2017</b>
<b>Perforación cardiaca N(%)</b>	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
<b>Síncope</b>	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
<b>Complicaciones vasculares</b>	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
<b>Arritmias, FA o taquicardias ventriculares</b>	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
<b>Migración del dispositivo tras correcta colocación</b>	0/6	0/30	0/14	No descrito
<b>Necesidad de recuperación/recambio del dispositivo N(%) / Media (DE); r</b>	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
<b>Motivos de recuperación/recambio del dispositivo</b>	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
<b>Hospitalización durante el seguimiento</b>	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito

N: número total; DE: desviación estándar; AV: auriculoventricular; r: rango; EA: eventos adversos.

<b>Descripción de los estudios sobre marcapasos NANOSTIM™. Estudios descriptivos de un caso</b>	
<b>Autor, año</b>	Chang <i>et al.</i> , 2016 <sup>31</sup>
<b>Países</b>	EE.UU.
<b>Financiación</b>	St. JudeMedical/Nanostim Inc.
<b>Intervención/producto</b>	Implantación de un marcapasos sin cables/Nanostim™ LCP
<b>Diseño del estudio</b>	A propósito de un caso
<b>Duración del estudio</b>	1 año
<b>Tamaño de la población Total (N)</b>	1
<b>Características de la población</b>	Paciente con bloqueo cardíaco congénito completo y enfermedad de Hansen (lepra, infección con <i>Mycobacterium leprae</i> ) El trastorno de la conducción tuvo como consecuencia la dependencia de un marcapasos, la enfermedad de Hansen coexistente provocó fragilidad extrema de la piel y de los tejidos blandos, predisposición a la descomposición de la piel, erosión del dispositivo, infecciones bacterianas secundarias y sepsis Paciente con varios marcapasos implantados previamente que le habían provocado infecciones recurrentes. El marcapasos Nanostim se implantó como medida de uso compasivo
<b>Variables resultado</b>	<b>Primarias</b>
	Características de rendimiento eléctrico del marcapasos: - Umbral de estimulación - Impedancia - Amplitud de onda R
<b>Seguimiento</b>	<b>Secundarias</b>
	Seguridad (complicaciones)
<b>Pérdidas durante el seguimiento</b>	1 año Ninguna
LCP: Leadless Cardiac Pacemaker; N: número; J: Julios; V: voltios; ms: milisegundos; mV: milivoltios.	

Características de la población de los estudios sobre marcapasos NANOSTIM™. Estudios descriptivos de un caso		Chang et al, 2016 <sup>31</sup>	Venier et al, 2017 <sup>32</sup>
Autor, año			
Edad, años		35	61
Sexo N (%)	Hombres	1 (100)	1 (100)
	Mujeres	-	-
Indicaciones de estimulación		Bloqueo cardíaco congénito completo	Bradiarritmia
Comorbilidades		Enfermedad de Hansen (lepra, infección con <i>Mycobacterium leprae</i> )	No descritas
N: número.			

Características de la intervención de los estudios sobre marcapasos NANOSTIM™. Estudios descriptivos de un caso			
Autor, año		Chang et al, 2016 <sup>31</sup>	Venier et al, 2017 <sup>32</sup>
Lugar de la implantación		Septum apical del ventrículo derecho	Ápex del ventrículo derecho
Duración de la intervención		No descrita	No descrita
Estancia hospitalaria		1 día tras intervención	No descrita
Necesidad de recolocación para alcanzar la posición final		Ninguna, al año de la implantación el dispositivo se mantenía en su posición	No descrita
Necesidad de más de un dispositivo durante el procedimiento		No descrita	No descrita
Tiempo de escopia		No descrito	No descrito
Necesidad de altos requerimientos técnicos para el implante		No descrita	No descrita
Necesidad de suspender anticoagulación oral durante la colocación del implante		No descrita	No descrita

<b>Principales resultados sobre efectividad del marcapasos NANOSTIM™ . Estudios descriptivos de un caso</b>		
<b>Autor, año</b>		
	<b>Chang et al, 2016<sup>31</sup></b>	<b>Ventier et al, 2017<sup>32</sup></b>
<b>Umbral de estimulación en V</b>	<b>Implantación</b>	0,75 V a 0,4 ms de ancho de pulso
	<b>Alta</b>	-
	<b>3 meses</b>	-
	<b>6 meses</b>	-
	<b>12 meses</b>	0,5 V a 0,4 ms
<b>Amplitud onda R en mV</b>	<b>Implantación</b>	12 mV
	<b>Alta</b>	-
	<b>3 meses</b>	-
	<b>6 meses</b>	-
	<b>12 meses</b>	-
<b>Impedancia de estimulación en Ohm</b>	<b>Implantación</b>	600 ohms
	<b>Alta</b>	-
	<b>3 meses</b>	-
	<b>6 meses</b>	-
	<b>12 meses</b>	-
<b>Compatibilidad con aparatos electromagnéticos</b>		No descrita
<b>Modo de estimulación del marcapasos</b>		VVIR a 60 latidos por minuto

V: voltios; ms: milisegundos; mV: milivoltios.

Principales resultados sobre seguridad del marcapasos NANOSTIM™ . Estudios descriptivos de un caso			
Autor, año	Chang et al, 2016 <sup>31</sup>	Venier et al, 2017 <sup>32</sup>	
Aparición de eventos adversos	Menores	Ninguno	No descritos
	Mayores	Ninguno	No descritos
Éxito del implante		1/1 (100 %)	1/1 (100 %)
Mortalidad	Implantación	0	0
	Cardiovascular	0	0
	Global	0	0
Incremento del umbral de estimulación que requiere retirada del dispositivo y reimplantación		No descrita	No descrita
Migración del dispositivo tras correcta colocación		No descrita	No descrita
Necesidad de recuperación/recambio del dispositivo		No descrita	No descrita
Motivos de recuperación/recambio del dispositivo		No descritos	No descritos
Eventos adversos asociados a la recuperación	Menores	-	-
	Mayores	-	-
Agotamiento de la batería		No descrito	No descrito
Hospitalización durante el seguimiento		No descrita	No descrita

Durante una intervención programada, 4 meses después de la implantación del marcapasos sin cables, se produjo una fibrilación ventricular que precisó cardioversión eléctrica y después, en sala de recuperación, el paciente presentó una fibrilación auricular con un QRS intermitente

Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 1	
Autor, año	Karim et al, 2016 <sup>33</sup>
Países	Finlandia
Financiación	Medtronic
Intervención	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™
Diseño	A propósito de un caso
Duración	3 semanas
Población (N)	1
Características de la población	Paciente con mareos y síncope en el contexto de una FA permanente con una respuesta ventricular persistentemente lenta (30-40 pulsaciones por minuto). Se implantó con éxito el marcapasos dentro del estudio <i>Micra Transcatheter Pacing Study</i> (NCT02004873). 15 días después el paciente presentó mareos y fatiga. Un electrocardiograma mostró fibrilación auricular con una respuesta ventricular lenta y un umbral de estimulación de 5 V a 1.0 ms. En previsión del agotamiento temprano de la batería se optó por su sustitución. Inicialmente se intentó implantar un segundo marcapasos, pero el deficiente rendimiento eléctrico imposibilitó este intento El primer marcapasos se pudo extraer tras varios intentos. Primero se utilizó un dispositivo de recuperación (20 mm EN snare; Merit Medical Systems, South Jordan, UT) seguido de un dispositivo de recuperación de un solo bucle (Amplatz GooseNeck Snare, Covidien / Medtronic, Plymouth, MN) para volver a utilizar el primer dispositivo de recuperación que facilitó la extracción del dispositivo una vez que lo alineó. El nuevo marcapasos transcatheter sin cables se implantó con éxito en el ventrículo derecho
	Karjalainen et al, 2016 <sup>34</sup>
Países	Austria
Financiación	Medtronic
Intervención	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™
Diseño	A propósito de un caso
Duración	Aproximadamente 6 semanas
Población (N)	1
Características de la población	Paciente que en 2012 se le implantó una válvula aórtica biológica debido a estenosis aórtica y bypass de la arteria coronaria. Desarrolló un bloqueo auriculoventricular, por lo que se le implantó un marcapasos de doble cámara. En 2016, el paciente experimentó fiebre de 40° C con escalofríos después de una intervención dental. Hubo signos y síntomas de una infección sistémica. Al ingreso, el paciente presentaba disnea, dolor abdominal inespecífico y estado mental alterado. Con un ecocardiograma transesofágica se apreciaron múltiples vegetaciones de hasta 10 mm adheridas a los cables del marcapasos, lo que condujo a la explantación completa del dispositivo. Como era dependiente de un marcapasos (20 ppm) se le implantó un marcapasos temporal antes de la explantación del otro marcapasos, no mejorando su estado y con nuevas vegetaciones adheridas a los cables del sistema temporal. Se inició tratamiento con isoprenalina y se quitó el cable temporal. Desarrolló FV y se le se implantó un electrodo de estimulación temporal en el ventrículo derecho, volviendo a aparecer vegetaciones 2 días después en un paciente que empeoraba física y mentalmente. Se optó por el Micra como dispositivo puente seguido por la implantación de un sistema de resincronización. Posteriormente se explantó el Micra

N: número; FA: fibrilación auricular; V: voltios; ms: milisegundos; mm: milímetros; Q: ohms; mV: milivoltios; ppm: pulsaciones por minuto; FV: fibrilación ventricular; C: centígrafos.

<b>Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™ . Estudios descriptivos de un caso 1. Continuación</b>			
<b>Autor, año</b>		<b>Karim et al, 2016<sup>33</sup></b>	<b>Karjalainen et al, 2016<sup>34</sup></b>
<b>VARIABLES resultado</b>	<b>Primarias</b>	Seguridad tras extracción del marcapasos	Características de rendimiento eléctrico del marcapasos: - Umbral de estimulación - Impedancia - Amplitud de onda R
	<b>Secundarias</b>	Características de rendimiento eléctrico del marcapasos: - Umbral de estimulación - Impedancia - Amplitud de onda R	Seguridad (complicaciones en un paciente con un marcapasos transvenoso de doble cámara ya colocado)  Características de rendimiento eléctrico del marcapasos: - Umbral de estimulación - Amplitud de onda R
<b>Seguimiento</b>		3 semanas desde la implantación del marcapasos	2 días (ala alta). No se aportan datos de una visita programada al mes
<b>Pérdidas durante el seguimiento</b>		Ninguna	Ninguna
			6 semanas en las que se señala que el paciente quedó libre de infección y se recuperó totalmente
			Ninguna

Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 2			
Autor, año	Mickus et al, 2016 <sup>36</sup>	Holm et al, 2017 <sup>37</sup>	Lau et al. 2016 <sup>38</sup>
<b>Países</b>	Estados Unidos	Suiza	China
<b>Financiación</b>	Medtronic	Medtronic	Medtronic
<b>Intervención/producto</b>	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™
<b>Diseño del estudio</b>	A propósito de un caso	A propósito de un caso	A propósito de un caso
<b>Duración del estudio</b>	No descrita	6 semanas	3 meses
<b>Población (N)</b>	1	1	1
<b>Características de la población</b>	Paciente que tras la implantación del marcapasos es sometido a dos intervenciones quirúrgicas en 3 meses (mandibulectomía parcial para la resección del carcinoma epidermoide oral y traqueotomía seguida de una resección mandibular adicional). En la 2ª intervención, durante la inducción el paciente estaba en FA con una frecuencia ventricular superior a 70 y estable hemodinámicamente. La sedación se inició con un bolo de 1 µg / kg de dexmedetomidina seguido de una perfusión de mantenimiento de 0,7 µg / kg / hr y 50 µg de fentanilo. Se dispuso de atropina para cualquier posible bradicardia. Se colocó un catéter vía radial izquierdo para monitorización hemodinámica. La cirugía se realizó con éxito y no se observaron eventos adversos ni anomalías en el marcapasos durante la intervención, por lo que no se requirió estimulación externa	Paciente con síndrome del seno enfermo y estenosis aórtica grave. Desarrolló un bloqueo de la rama izquierda tras el implante de una válvula aórtica transfemorales. Durante la implantación del marcapasos sin cable desarrolló un bloqueo cardíaco completo persistente sin ritmo de escape ventricular debido a la manipulación con un catéter de inserción de gran calibre. Se colocó un catéter temporal inmediatamente a través de la ingle opuesta. La implantación del dispositivo fue compleja debido a un umbral de estimulación excesivamente alto en posición anteroseptal e inferoseptal. Tras cinco maniobras de recolocación se fijó en posición inferoapical mediante 2 púas. Dos semanas más tarde, el paciente sufrió un shock cardiogénico debido a una bradicardia por lo que se le colocó un marcapasos transcutáneo. El marcapasos Micra mostró una distorsión debida al alto incremento del umbral de estimulación e impedancia sin dislocación del marcapasos o perforación miocárdica. Se observó un fallo recurrente en el umbral de estimulación con una salida de estimulación a 5 V / 1,0 ms. Durante la monitorización telemétrica se observó un fallo recurrente de estimulación. Debido a las dificultades durante la implantación inicial del marcapasos no se reposicionó ni recuperó. Se implantó un sistema convencional adicional de marcapasos de doble cámara con una buena recuperación del paciente	Paciente con marcapasos previo de cámara dual (DDDR) implantado 10 años antes del dispositivo Micra. Presentó insuficiencia renal terminal durante 7 años y fue sometida a hemodiálisis. Debido a la tortuosidad venosa y a infecciones recurrentes se optó por la arteria femoral derecha. En 2010, desarrolló un aneurisma aórtico abdominal infrarrenal y se sometió a una reparación endovascular de emergencia con colocación de un stent aórtico. El marcapasos se reemplazó en 2012, con un umbral de 4 V a 0,4 ms. Hubo un intento de cambiar los electrodos que falló por lo que se implantó el dispositivo Alltrua™ (Boston Scientific, Natick, MA, USA) con un umbral de 6,5 mV a 0,9 ms, agotándose la batería en 2015. La paciente rechazó la extracción de electrodos o la colocación de un electrodos epicárdico por el riesgo que conllevaba

N: número; µg: microgramo; kg: kilogramo; hr: hora; V: voltios; ms: milisegundos; mV: milivoltios.

Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 2. Continuación			
Autor, año		Lau et al. 2016 <sup>38</sup>	
<b>VARIABLES RESULTADO</b>	<b>Primarias</b>	Mickus et al, 2016 <sup>36</sup> Seguridad: complicaciones relacionadas con intervenciones quirúrgicas tras la implantación de un marcapasos Micra	Holm et al, 2017 <sup>37</sup> Seguridad (complicaciones)
	<b>Secundarias</b>	-	Seguridad: tasa de éxito del implante (paciente con el dispositivo implantado y funcionando)  Umbral de estimulación
<b>SEGUIMIENTO</b>		No especificado	Características de rendimiento eléctrico del marcapasos: - Umbral de estimulación - Impedancia - Amplitud de onda R  6 semanas
<b>PÉRDIDAS DURANTE EL SEGUIMIENTO</b>		Ninguna	3 meses  Ninguna

Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 3			
Autor, año	Pachón et al, 2017 <sup>39</sup>	Sanhoury et al, 2017 <sup>40</sup>	Soejima et al, 2016 <sup>41</sup>
<b>Países</b>	España	Italia	Japón
<b>Financiación</b>	Medtronic	Medtronic	Medtronic
<b>Intervención/producto</b>	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™	Implantación de un marcapasos sin cables/Micra™	Evaluación mediante resonancia magnética/Micra™
<b>Diseño del estudio</b>	A propósito de un caso	A propósito de un caso	A propósito de un caso
<b>Duración del estudio</b>	No descrita	No descrita	No descrita
<b>Población (N)</b>	1	1	1
<b>Características de la población</b>	Paciente sometida a un reemplazo valvular mitral y aórtico que recibió dos prótesis mecánicas de válvula cardiaca en combinación con la oclusión del apéndice auricular izquierdo. Seis meses después de la cirugía, la terapia farmacológica falló en el control de la frecuencia cardiaca y se programó la implantación de un marcapasos permanente	La paciente cuando tenía 7 años fue intervenida para un bloqueo AV completo que requirió la implantación de un marcapasos transvenoso endocárdico de una cámara. Tras la segunda sustitución de la batería del marcapasos en 1991, la paciente había experimentado un mal funcionamiento del marcapasos (aumento progresivo de la impedancia y umbral de estimulación), presentando una oclusión completa de la vena cava superior y venas braquiocefálicas. Se decidió implantar un marcapasos epicárdico (Medtronic Legend II). Durante los siguientes 10 años, la batería fue reemplazada 2 veces por estar agotada. En 2014, la paciente presentó episodios recurrentes de vértigo. El marcapasos mostró un marcado umbral de estimulación elevado (4 V a 1,0 ms) estado cerca el fin de su vida útil	El paciente incluido en el estudio <i>Micra Transcatheter Pacing Study</i> (NCT02004873) se sometió a una angiografía coronaria como resultado de un dolor torácico de reciente aparición. El angiograma mostró estenosis de la arteria coronaria anterior izquierda y se implantó un <i>stent</i> . Además, el angiograma mostró una estenosis bilateral severa de la arteria vertebral, por lo que se realizó una resonancia magnética cerebral, que se produjo 72 días después de la implantación del dispositivo <i>Micra</i>

N: número; AV: auriculoventricular; V: voltios; ms: milisegundos.

Descripción de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 3. Continuación			
Autor, año		Pachón et al, 2017 <sup>39</sup>	
Variables resultado	Primarias	Umbral de estimulación, amplitud de onda R e impedancia	Umbral de estimulación y amplitud de onda R
	Secundarias	Seguridad: tasa de éxito del implante (sujeto con el dispositivo implantado y funcionando)	Seguridad: complicaciones relacionadas con la implantación del dispositivo
Seguimiento		3 meses	1 día después del procedimiento
Pérdidas durante el seguimiento		Ninguna	Ninguna
			Soejima et al, 2016 <sup>41</sup>
			Seguridad: complicaciones relacionadas con la exploración mediante una resonancia magnética de 1,5 tesla
			Umbral de estimulación, amplitud de onda R e impedancia
			No especificado
			Ninguna

Características de la población de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 1			
Autor, año		Karim et al, 2016 <sup>33</sup>	
Edad, años		61	83
Sexo N (%)	Hombres	1 (100)	-
	Mujeres	-	1 (100 %)
Indicaciones de estimulación		Respuesta ventricular persistentemente lenta (30-40 pulsaciones por minuto)	Umbral de estimulación ventricular inaceptablemente alto, en FA y que solo necesitaba estimulación ventricular de una sola cámara
Comorbilidades		No descritas	Diabetes mellitus insulino dependiente, hipertensión e hipercolesterolemia
			Endocarditis recurrente
			Estenosis aórtica y bloqueo auriculoventricular
			64
			Sin precisar
			Kypta et al, 2016 <sup>35</sup>
			Karjalainen et al, 2016 <sup>34</sup>

N: número.



<b>Características de la intervención de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 1</b>			
<b>Autor, año</b>	<b>Karim et al, 2016<sup>33</sup></b>	<b>Karjalainen et al, 2016<sup>34</sup></b>	<b>Kypta et al, 2016<sup>35</sup></b>
<b>Lugar de la implantación</b>	Ventriculo derecho	Septum medio del ventriculo derecho	Septum medio del ventriculo derecho
<b>Duración de la intervención</b>	No descrita	No descrita	No descrita
<b>Estancia hospitalaria</b>	No descrita	2 días después del procedimiento	2 días después del procedimiento de explantación del marcapasos Micra
<b>Necesidad de recolocación para alcanzar la posición final</b>	No descrita	No descrita pero el marcapasos se fijó correctamente confirmandose radiológicamente y mediante la maniobra de <i>pull-and-hold</i>	No descrita
<b>Necesidad de más de un dispositivo durante el procedimiento</b>	Tras intentar implantar un segundo marcapasos por prevenir el agotamiento de la batería en un marcapasos Micra previamente implantado, este intento se abandona por aportar valores eléctricos no aceptables. Tras extraer el marcapasos inicial, se implanta otro marcapasos Micra con éxito	No descrita	No descrita
<b>Tiempo de escopia</b>	No descrito	No descrito	No descrito
<b>Necesidad de altos requerimientos técnicos para el implante</b>	No descrita	No descrita	No descrita
<b>Necesidad de suspender anticoagulación oral durante la colocación del implante</b>	No descrita	La anticoagulación periprocedimental se logró mediante 5000 UI de heparina no fraccionada. Se administró sulfato de protamina para la reversión de la anticoagulación. El tratamiento habitual de la paciente con warfarina se reanudó al día siguiente	No descrita

UI: Unidades Internacionales.

<b>Características de la intervención de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 2</b>			
<b>Autor, año</b>	<b>Mickus et al, 2016<sup>36</sup></b>	<b>Holm et al, 2017<sup>37</sup></b>	<b>Lau et al. 2016<sup>38</sup></b>
<b>Lugar de la implantación</b>	Ventrículo derecho	Ventrículo derecho en una posición inferoapical	Ventrículo derecho
<b>Duración de la intervención</b>	No descrita	No descrita	No descrita
<b>Estancia hospitalaria</b>	No descrita	No descrita	No descrita
<b>Necesidad de recolocación para alcanzar la posición final</b>	No descrita	Se precisaron cinco maniobras de recolocación hasta obtener un umbral de estimulación satisfactorio en una posición inferoapical	No descrita
<b>Necesidad de más de un dispositivo durante el procedimiento</b>	No descrita	No	No descrita
<b>Tiempo de escopia</b>	No descrita	No descrita	No descrita
<b>Necesidad de altos requerimientos técnicos para el implante</b>	No descrita	Se requirió un catéter de gran calibre	Se precisaron una serie de dilatadores venosos cada vez mayores (hasta 27F) debido a la tortuosidad venosa de la paciente
<b>Necesidad de suspender anticoagulación oral durante la colocación del implante</b>	No descrita	No descrita	No descrita

F: French.

<b>Características de la intervención de los estudios sobre marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 3</b>			
<b>Autor, año</b>	<b>Pachón et al, 2017<sup>39</sup></b>	<b>Sanhoury et al, 2017<sup>40</sup></b>	<b>Soejima et al, 2016<sup>41</sup></b>
<b>Lugar de la implantación</b>	Septum del ventrículo derecho	Zona apical del septum del ventrículo derecho	Septum del ventrículo derecho
<b>Duración de la intervención</b>	No descrita	No descrita	No descrita
<b>Estancia hospitalaria</b>	1 día después de la intervención	No descrita	No descrita
<b>Necesidad de recolocación para alcanzar la posición final</b>	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Necesidad de más de un dispositivo durante el procedimiento</b>	No descrita	No descrita	No descrita
<b>Tiempo de escopia</b>	No descrito	No descrito	No descrito
<b>Necesidad de altos requerimientos técnicos para el implante</b>	No descrita	No descrita	No descrita
<b>Necesidad de suspender anticoagulación oral durante la colocación del implante</b>	Se suspendió el tratamiento con acenocumarol con una relación normalizada internacional (INR 2.5)	No descrita	No descrita

INR: *International Normalized Ratio.*

<b>Principales resultados sobre efectividad del marcapasos MICRA™ . Estudios descriptivos de un caso 1</b>			
<b>Autor, año</b>		<b>Karim et al, 2016<sup>33</sup></b>	<b>Karjalainen et al, 2016<sup>34</sup></b>
<b>Umbral de estimulación en V</b>	<b>Implantación</b>	No descrita	0,28 V a 0,24 ms
	<b>Alta</b>	0,63 V a 0,24 ms	* Al día siguiente, las medidas eléctricas fueron similares a las tomadas inmediatamente después de la implantación
	<b>3 meses</b>	-	-
	<b>6 meses</b>	-	-
<b>Amplitud onda R en mV</b>	<b>12 meses</b>	-	-
	<b>Implantación</b>	No descrita	20 mV
	<b>Alta</b>	8 mV	-
	<b>3 meses</b>	-	-
<b>Impedancia de estimulación en Ohm</b>	<b>6 meses</b>	-	-
	<b>12 meses</b>	-	-
	<b>Implantación</b>	No descrita	650 ohms
	<b>Alta</b>	650 ohms	-
<b>Compatibilidad con aparatos electromagnéticos</b>	<b>3 meses</b>	-	-
	<b>6 meses</b>	-	-
	<b>12 meses</b>	-	-
<b>Modo de estimulación del marcapasos</b>		No descrita	No descrita
		No descrita	No descrita

V: voltios; mV: milivoltios; ms: milisegundos.

<b>Principales resultados sobre efectividad del marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un solo caso 2</b>			
<b>Autor, año</b>	<b>Mickus et al, 2016<sup>36</sup></b>	<b>Holm et al, 2017<sup>37</sup></b>	<b>Lau et al. 2016<sup>38</sup></b>
<b>Umbral de estimulación en V</b>	<b>Implantación</b> No descrita	0,88 V a 0,24 ms	0,88 V a 0,24 ms
	<b>Alta</b> No descrita	1,25 V a 0,24 ms	* A las 6 semanas: 0,63 V a 0,24 ms
	<b>3 meses</b> No descrita	* Dos semanas después: 2,13 V a 1,0 ms ▣ Seis semanas después: 2,13 V a 1,0 ms	0,5 V a 0,24 ms
	<b>6 meses</b> No descrita	-	-
	<b>12 meses</b> No descrita	-	-
<b>Amplitud onda R en mV</b>	<b>Implantación</b> No descrita	6,5 mV	No descrita
	<b>Alta</b> No descrita	No medible debido a la falta de ritmo intrínseco > 30 / min	No descrita
	<b>3 meses</b> No descrita	-	No descrita
	<b>6 meses</b> No descrita	-	-
	<b>12 meses</b> No descrita	-	-
<b>Impedancia de estimulación en Ohm</b>	<b>Implantación</b> No descrita	630 ohms	No descrita
	<b>Alta</b> No descrita	560 ohms	No descrita
	<b>3 meses</b> No descrita	* Dos semanas después: 830 ohms	No descrita
	<b>6 meses</b> No descrita	-	-
	<b>12 meses</b> No descrita	-	-
<b>Compatibilidad con aparatos electromagnéticos</b>	No descrita	No descrita	No hubo interferencia eléctrica con el dispositivo Altrua™
<b>Modo de estimulación del marcapasos</b>	No descrito	VI debido a la edad avanzada de la paciente	VVIR

V: voltios; ms: milisegundos; mV: milivoltios.

<b>Principales resultados sobre efectividad del marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 3</b>			
<b>Autor, año</b>	<b>Pachón et al, 2017<sup>39</sup></b>	<b>Sanhoury et al, 2017<sup>40</sup></b>	<b>Soejima et al, 2016<sup>41</sup></b>
<b>Umbral de estimulación en V</b>	<b>Implantación</b> Alta 3 meses 6 meses 12 meses	0,38 V a 0,24 ms No descrita 0,38 V a 0,24 ms - -	1,0 V a 0,4 ms - - - -
<b>Amplitud onda R en mV</b>	<b>Implantación</b> Alta 3 meses 6 meses 12 meses	8,8 mV No descrita 9,2 mV - -	8 mV - - - -
<b>Impedancia de estimulación en Ohm</b>	<b>Implantación</b> Alta 3 meses 6 meses 12 meses	730 ohms No descrita 680 ohms - -	No descrita No descrita No descrita No descrita No descrita
<b>Compatibilidad con aparatos electromagnéticos</b>	No descrita	No descrita	Antes de la exploración mediante resonancia magnética, el marcapasos Micra mostraba un umbral de estimulación de 0,38 V con un ancho de pulso de 0,24 ms, una amplitud de onda R de 10,8 mV y una impedancia de estimulación de 600 ohms. El marcapasos se programó en modo de solo detección (OVO) porque se determinó que el paciente no necesitaba soporte de estimulación. La exploración se realizó con un escáner Toshiba Excelart Vantage Atlas 1,5 T. Tras la realización de la resonancia magnética, el marcapasos mostró un umbral de estimulación de 0,38 V a 0,24 ms, una amplitud de onda R de 11,7 mV y una impedancia de estimulación de 590 ohms
<b>Modo de estimulación del marcapasos</b>	No descrito	No descrito	No descrito

V: voltios; ms: milisegundos; mV: milivoltios; T: tesla (unidad de inducción magnética o densidad de flujo magnético).

Principales resultados sobre seguridad del marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 1		Karjalainen et al, 2016 <sup>34</sup>	Kypta et al, 2016 <sup>35</sup>
Autor, año		Karjalainen et al, 2016 <sup>33</sup>	Kypta et al, 2016 <sup>35</sup>
Aparición de eventos adversos	Menores Mayores	Mareos y fatiga Fibrilación auricular con una respuesta ventricular lenta, así como impulsos de estimulación no capturados	Ninguno Ninguno
Éxito del implante		1/1 (100 %)	1/1 (100 %)
Mortalidad	Implantación	0	0
	Cardiovascular	0	0
	Global	0	0
Incremento del umbral de estimulación que requiere retirada del dispositivo y reimplantación		Incremento de 0,63 V a 0,24 ms a 5 V a 1,0 ms por lo que se prevé el agotamiento rápido de la batería y se opta por la retirada y sustitución	No descrita. El marcapasos se retiró pues fue implantado como dispositivo puente. El curso postintervención fue sin incidentes
Migración del dispositivo tras correcta colocación		No se identifica desplazamiento mediante radiografía tras 15 días desde la implantación	Ninguna
Necesidad de recuperación/recambio del dispositivo		Sí	Ninguna
Motivos de recuperación/recambio del dispositivo		Incremento del umbral de estimulación	Ninguno
Eventos adversos asociados a la recuperación	Menores	Ninguno	-
	Mayores	Ninguno	-
Agotamiento de la batería		Debido al incremento del umbral de estimulación se prevé el rápido agotamiento de la batería	No descrito
Hospitalización durante el seguimiento		15 días después de la implantación del marcapasos inicial, el paciente es hospitalizado para recuperación y recambio del dispositivo	No descrito

V: voltios; ms: milisegundos.

Principales resultados sobre seguridad del marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 2			Lau et al. 2016 <sup>38</sup>
Autor, año			
Aparición de eventos adversos	Menores	No descritos durante la implantación	Aumento tardío en el umbral de estimulación sin una dislocación obvia del marcapasos
	Mayores	No se observaron eventos adversos durante una intervención quirúrgica posterior (traqueotomía seguida de una resección mandibular adicional)	En la implantación, bloqueo cardíaco completo persistente debido a la manipulación con un catéter de gran calibre
Éxito del implante		1 (100 %)	Dos semanas después, shock cardiogénico debido a bradicardia
Mortalidad	Implantación	0	1 (100 %)
	Cardiovascular	0	0
	Global	0	0
Incremento del umbral de estimulación que requiere retirada del dispositivo y reimplantación		No descrita	No, a pesar de existir un incremento del umbral de estimulación
Migración del dispositivo tras correcta colocación		No descrita	Sin una migración obvia hubo un aumento tardío en el umbral de estimulación. Según los autores, esto podría deberse a una micromigración o fijación de las púas en las trabéculas del ventrículo derecho con sólo contacto intermitente del polo del electrodo con el miocardio
Necesidad de recuperación/recambio del dispositivo		No descrita	No, debido a las dificultades en su implantación
Motivos de recuperación/recambio del dispositivo		No descritos	Ninguno
Eventos adversos asociados a la recuperación	Menores	-	-
	Mayores	-	-
Agotamiento de la batería		No descrito	Ninguno apreciado durante el seguimiento
Hospitalización durante el seguimiento		No descrita	Hubo un ingreso dos semanas después de la implantación. La paciente se recuperó bien y pudo ser dada de alta varios días después a una residencia de ancianos

Principales resultados sobre seguridad del marcapasos MICRA™. Estudios descriptivos de un caso 3			
Autor, año		Pachón et al, 2017 <sup>39</sup>	Sanhoury et al, 2017 <sup>40</sup>
Aparición de eventos adversos	Menores	Ninguno	Ninguno
	Mayores	Ninguno	Ninguno
Éxito del implante		1/1 (100 %)	1/1 (100 %)
Mortalidad	Implantación	0	0
	Cardiovascular	0	0
	Global	0	0
Incremento del umbral de estimulación que requiere retirada del dispositivo y reimplantación		Los parámetros de estimulación eléctrica eran apropiados al alta y en el seguimiento	Los parámetros del marcapasos al día siguiente del procedimiento fueron buenos. No se ofrecen más datos
Migración del dispositivo tras correcta colocación		Ninguna	Ninguna
Necesidad de recuperación/recambio del dispositivo		Ninguna	Ninguna
Motivos de recuperación/recambio del dispositivo	Menores	-	-
	Mayores	-	-
Agotamiento de la batería		Ninguno	Ninguno
Hospitalización durante el seguimiento		No descrita	No descrita

## Anexo 5. Lagunas del conocimiento

A continuación se muestran las tablas elaboradas para identificar las lagunas de conocimiento detectadas en la elaboración de este informe. Se incluyen tanto las áreas de incertidumbre no abordables en este informe, como las cuestiones que han sido formuladas y no ha sido posible resolver con las referencias bibliográficas identificadas (líneas de investigación futura propuestas).

### Indicación evaluada, lagunas de conocimiento detectadas en la elaboración de este informe y otras indicaciones susceptibles de ser evaluadas y no incluidas

#### 1. Indicación de la tecnología evaluada en este informe

Población	Pacientes con indicación de estimulación ventricular que presenten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- FA permanente, bloqueo AV de 2º-3º grado o bloqueo bifascicular</li> <li>- Ritmo sinusal normal con bloqueo AV de 2º-3º grado o bloqueo bifascicular y un bajo nivel de actividad física o esperanza de vida corta</li> <li>- Bradicardia sinusal con pausas infrecuentes o síncope inexplicado con ciertos hallazgos en el estudio electrofisiológico</li> </ul>
Intervención	Implantación de marcapasos sin cables
Comparador	Implantación de marcapasos convencional
Resultados	Variables críticas e importantes pero no críticas valoradas con los asesores clínicos y pacientes

#### 2. Lagunas detectadas

- 2.1. La población evaluada no incluye población pediátrica.
- 2.2. La población evaluada para algunas variables incluidas es insuficiente para poder demostrar el tamaño del efecto. Esto sucede especialmente en las variables medidas a largo plazo
- 2.3. Con respecto a la intervención, en ningún caso ha sido evaluada de forma comparada con la colocación de un marcapasos convencional debido a las características clínicas de los pacientes incluidos (esta comparación podría suponer problemas éticos importantes)
- 2.4. No se han localizado estudios donde se valoren las siguientes variables resultado:
  - Eficacia del acelerómetro
  - Capacidad de transmisión de datos del dispositivo
  - Capacidad de los pacientes para realizar ejercicio físico tras su implantación
  - Reanudación de la vida laboral tras la implantación
  - Capacidad de dormir tras la implantación
  - Compatibilidad del dispositivo con aparatos electromagnéticos
  - Complicaciones de la funcionalidad del dispositivo durante o tras la aplicación de radioterapia
  - Respuesta del dispositivo a reanimación cardiopulmonar
  - Respuesta del dispositivo ante alteraciones térmicas (fiebre)
  - Coste-efectividad del uso de marcapasos sin cables (cualquier perspectiva)
  - Complicaciones en las recolocaciones del dispositivo por mal posicionamiento

#### 3. Indicaciones de la tecnología NO evaluadas en este informe

**Población:** No se han localizado estudios que incluyeran pacientes de cualquier edad (sin resultados en relación a pacientes pediátricos)

**Intervención:** No se han identificado estudios que incluyan seguimiento de la intervención mayor a 24 meses (y en esos casos con tamaños muestrales muy pequeños)

**Comparadores:** No se han identificados estudios en los que se incluya comparador alguno (salvo cohortes históricas en las que no se aportaba información de las características de los pacientes)

**Resultados:** No se han identificados estudios en los que se analicen todas las variables críticas e importantes incluidas en el presente informe, especialmente las relacionadas directamente con la satisfacción, calidad de vida y expectativas del paciente (los datos incluidos pertenecen a información extraída del informe elaborado por el LBI, procedente de abstracts a congresos y no de estudios publicados)

Adaptado de Puñal-Rioboo J, Baños-Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo-Muñoz MA, Atienza-Merino G, Ubago-Pérez R, Triñanes-Pego Y, Molina-López T, López-García M, en representación del Grupo de la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SS. Axencia Galega para a Xestión do Conocemento en Saude. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t; 2016.

Las líneas de investigación futura propuestas por los autores del informe se muestran a continuación.

#### **Líneas de investigación propuestas para evaluar el marcapasos sin cables según área de desarrollo**

**Seguridad:** son necesarios estudios que analicen la compatibilidad del dispositivo con aparatos electromagnéticos, las posibles complicaciones del dispositivo tras la administración de radioterapia, la respuesta del dispositivo a reanimación cardiopulmonar y ante alteraciones térmicas, como la presentación de fiebre

**Efectividad:** son necesarios estudios que evalúen la eficacia del acelerómetro, la capacidad de transmisión de datos del dispositivo, la capacidad de los pacientes de realizar ejercicio físico tras la implantación de este dispositivo, así como de reanudar su vida laboral y de conciliación y mantenimiento del sueño

**Diseño de estudios:** son necesarios estudios con mayor periodo de seguimiento. Registros de larga duración y paneles de consenso en los que se determine unos criterios de uso apropiado que homogeneice la población que puede beneficiarse de este tipo de dispositivos. También se requieren estudios de coste-efectividad de la implantación de este dispositivo en nuestro ámbito sanitario

Adaptado de Puñal-Rioboo J, Baños-Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo-Muños MA, Atienza-Merino G, Ubago-Pérez R, Triñanes-Pego Y, Molina-López T, López-García M, en representación del Grupo de la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SS. Axencia Galega para a Xestión do Conocemento en Saude. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t; 2016.



