



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 039-DETS-IETSI-2025 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL OCLUSOR PERCUTÁNEO DE OREJUELA DE AURÍCULA IZQUIERDA PARA PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR QUE TIENEN UN ALTO RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS, ALTO RIESGO DE SANGRADO Y ELEGIBLES A TERAPIA CON ANTICOAGULANTES

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y
EQUIPOS BIOMÉDICOS – SDEDMyEB
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD



Firmado digitalmente por
HILDEBRANDT PINEDO Lida
Esther FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 19.09.2025 17:20:53 -05:00

Septiembre, 2025



Firmado digitalmente por LI SING
Consuelo María Josefina FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 18.09.2025 17:36:43 -05:00



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – sub-Gerente, Sub-Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos – IETSI – EsSalud
3. Consuelo María Josefina Li Sing – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Juan Rodrigo Vargas Fernández – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
5. Diego Eduardo Azañedo Vilchez – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Paol Rojas De la Cuba, médico cardiólogo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. HNGAI - EsSalud

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y los consultores en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – EsSalud. Evaluación de la eficacia y seguridad del uso del oclusor percutáneo de orejuela de aurícula izquierda para pacientes con fibrilación auricular no valvular que tienen un alto riesgo de eventos tromboembólico, alto riesgo de sangrado y elegibles a terapia con anticoagulantes. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 039-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú. 2025.

I. ANTECEDENTES

El presente dictamen se elaboró en el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 000136-IETSI-ESSALUD-2025.

Este documento presenta la evaluación de la eficacia y seguridad del uso del oclisor percutáneo de orejuela de aurícula izquierda (OPOAI), con o sin técnica de cierre dual, en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FA-NV) que presentan alto riesgo de eventos tromboembólicos y alto riesgo de sangrado, y que son elegibles para terapia anticoagulante. La solicitud de evaluación fue realizada mediante la Nota N° 3297-GRPA-ESSALUD-2023, remitida el 21 de septiembre de 2023 por el Gerente de la Red Prestacional Almenara, con el propósito de considerar la incorporación de esta tecnología en el Petitorio Institucional de Dispositivos Médicos del Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI). En dicho documento, los médicos especialistas sustentan la necesidad de contar con esta tecnología como alternativa para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con FA-NV que, pese a ser candidatos a anticoagulación, presentan un perfil clínico con alto riesgo de sangrado.

Con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO que orientaría la evaluación, se sostuvo una reunión técnica entre el Dr. Paol Rojas De la Cuba, médico cardiólogo del HNGAI, y los representantes del equipo técnico del IETSI, quedando definida la pregunta PICO de la siguiente manera:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes con fibrilación auricular no valvular (FA-NV) que tienen un alto riesgo de eventos tromboembólicos*, alto riesgo de sangrado** y elegibles a terapia con anticoagulantes.
I	Implantación de un oclisor percutáneo de orejuela de aurícula izquierda con o sin la técnica de cierre dual.
C	Tratamiento estándar con anticoagulantes orales.
O	Mortalidad por todas las causas. Mortalidad cardiovascular. Eventos adversos***. Calidad de vida.

P=población; I=intervención; C=comparador; O=*outcome* o desenlace. (Elaboración propia)

*Pacientes con puntuaciones CHA2DS2-VASc ≥ 2 y **HAS-BLED ≥ 3

***Eventos tromboembólicos, sangrado, complicaciones periprocedimiento (Embolia de dispositivo, efusión pericárdica y complicación vascular)

II. ASPECTOS GENERALES

La FA-NV es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica, y su presencia se asocia a un incremento significativo del riesgo de eventos tromboembólicos, particularmente, el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (Gersh et al. 2005). Se denomina “no valvular” a aquella fibrilación auricular que ocurre en ausencia de estenosis mitral moderada o grave de origen reumático, así como de prótesis valvulares mecánicas (Molteni et al. 2014). En pacientes con FA-NV, la formación de trombos ocurre predominantemente en la orejuela de la aurícula izquierda, una estructura anatómica con flujo lento y predisposición a la estasis sanguínea (Nicol et al. 2024). Se estima que hasta el 90 % de los trombos en este contexto se originan en dicha cavidad (Regazzoli et al. 2015; Nicol et al. 2024). A nivel global, entre los años 2010 y 2019, la prevalencia de fibrilación auricular (FA) se incrementó de manera sustancial, pasando de 33.5 millones a 59 millones de personas afectadas (Linz et al. 2024; Roth et al. 2020). En América Latina, se estima una prevalencia del 1.6 %, mientras que en Perú se ha reportado una prevalencia de 1.55 % (Cubillos et al. 2014). Las proyecciones demográficas sugieren que esta tendencia continuará al alza, con una carga creciente de enfermedad en adultos mayores (Gersh et al. 2005). Cabe señalar que los informes epidemiológicos disponibles no discriminan de manera sistemática entre FA valvular y NV, por lo que no se han identificado cifras exactas de prevalencia de FA-NV. Sin embargo, se estima que el 90 % de los casos de FA corresponden a la forma NV (Vo et al. 2020), lo que permite asumir que la mayor parte de la carga mundial atribuida a esta arritmia recae en este subgrupo de pacientes.

Para estratificar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con FA-NV, se emplea la escala CHA₂DS₂-VASc, una herramienta ampliamente validada que asigna puntajes según la presencia de factores clínicos específicos (Van Gelder et al. 2024; Lane and Lip 2012). Se otorga un punto por insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o tratamiento antihipertensivo), diabetes *mellitus*, enfermedad vascular (como cardiopatía isquémica o enfermedad arterial periférica) o edad entre 65 y 74 años. Asimismo, se asignan dos puntos por edad igual o mayor a 75 años y por antecedentes de ACV, accidente isquémico transitorio (AIT) o embolismo arterial, debido a su mayor peso pronóstico (Van Gelder et al. 2024). Esta escala permite una estimación individualizada del riesgo de ACV, y su uso es fundamental para orientar la indicación de anticoagulación oral, la cual se recomienda en pacientes con una puntuación ≥ 2 . (Friberg, Rosenqvist, and Lip 2012; Chen et al. 2013; Van Gelder et al. 2024; Lane and Lip 2012).

Paralelamente, la evaluación del riesgo de sangrado, fundamental para la toma de decisiones clínicas en pacientes que requieren anticoagulación oral, se realiza mediante la escala HAS-BLED (Chang et al. 2020; Pisters et al. 2010; Lane and Lip 2012). Esta herramienta asigna un punto por la presencia de hipertensión arterial no controlada, función renal o hepática anormal, antecedentes de ACV, antecedentes de hemorragia

mayor o predisposición al sangrado, INR lábil¹, edad mayor de 65 años, y uso concomitante de fármacos que aumentan el riesgo hemorrágico, o, consumo excesivo de alcohol (Pisters et al. 2010; Lane and Lip 2012). Una puntuación ≥ 3 se asocia con un riesgo elevado de sangrado, por lo que se recomienda un seguimiento clínico más estrecho y la corrección de factores de riesgo modificables. La coexistencia de ambos escenarios clínicos (alto riesgo de tromboembolismo y de sangrado) representa un reto terapéutico, especialmente cuando los pacientes son técnicamente elegibles para anticoagulación debido al riesgo eventual de hemorragia (Lane and Lip 2012).

En pacientes con FA, la anticoagulación oral comprende dos alternativas principales: los antagonistas de la vitamina K (p.ej., warfarina) y los anticoagulantes orales directos (DOACs, por sus siglas en inglés). La warfarina actúa inhibiendo varios factores de coagulación dependientes de vitamina K, y requiere un control estrecho del tiempo de protrombina y el INR (Patel et al. 2025). Por otro lado, los DOACs, que incluyen inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán), ofrecen acción rápida, y dosis fijas sin seguimiento rutinario de INR (Zeng et al. 2022). Según la última Guía de Práctica Clínica (GPC) de la *European Society of Cardiology* (ESC), se emite una recomendación de clase I² y nivel de evidencia A³ para el uso preferente de DOACs sobre los antagonistas de la vitamina K (como la warfarina) en la prevención del ACV y del tromboembolismo sistémico en pacientes con FA. Esta indicación aplica a todos los pacientes con FA, excepto aquellos con válvulas cardíacas mecánicas o con estenosis mitral moderada a severa (Van Gelder et al. 2024).

Por su parte, el cierre percutáneo de la orejuela de aurícula izquierda se ha establecido como una alternativa terapéutica no farmacológica a la anticoagulación oral crónica en pacientes con FA, especialmente en aquellos con alto riesgo de eventos tromboembólicos y en quienes podrían presentar complicaciones debido al uso prolongado de anticoagulantes (Oliva et al. 2024; Landmesser et al. 2024; Xipell et al. 2020). El procedimiento se realiza mediante acceso venoso femoral y punción transeptal, guiado por fluoroscopia y ecocardiografía transesofágica, a través del cual se introduce un OPOAI, que actúa como un tapón para aislar a la orejuela de la aurícula izquierda de la circulación auricular, con el objetivo de prevenir la embolización de trombos desde esta cavidad (Landmesser et al. 2024; Oliva et al. 2024).

Existen distintos diseños de OPOAI que varían según su configuración estructural (Asmarats and Rodés-Cabau 2017). Algunos dispositivos están conformados por un

¹ El INR (*International Normalized Ratio*) es un parámetro utilizado para monitorizar la anticoagulación en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K, como la Warfarina. Se considera lábil cuando los valores del INR se encuentran con frecuencia fuera del rango terapéutico, lo que refleja un control inestable del tratamiento. Esta inestabilidad puede deberse a factores como interacciones medicamentosas, variaciones en la dieta, presencia de comorbilidades o falta de adherencia, y se asocia con un mayor riesgo tanto de sangrado como de eventos trombóticos.

² Una recomendación de clase I indica que existe evidencia sólida o consenso general de que el tratamiento es beneficioso, útil y efectivo

³ La recomendación se basa en múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis consistentes.

único componente en forma de tapón, diseñados para ocluir el ostium de la orejuela mediante un anclaje distal (Asmarats and Rodés-Cabau 2017). Otros dispositivos incorporan una configuración de doble componente, que combina un tapón distal con un disco proximal que se posiciona sobre la entrada de la orejuela, lo que permitiría un cierre más completo (Asmarats and Rodés-Cabau 2017). En determinados casos, especialmente cuando se presentan anatomías complejas como orejuelas bilobuladas o multilobuladas, se recurre a una técnica denominada “cierre dual”, que consiste en la utilización de los oclusores de doble componente o mediante la implantación de dos dispositivos separados, para optimizar el sellado (Chen et al. 2022; Guérios et al. 2015). Esta técnica ha sido empleada con dispositivos que ofrecen flexibilidad estructural, disponibilidad de múltiples tamaños y adaptabilidad a configuraciones anatómicas variables, y aunque su uso es considerado fuera de indicación, ha sido reportada como factible y segura en centros con experiencia (Campbell and Castellanos 2025; Alkhouli et al. 2020; Guérios et al. 2015). Esta intervención busca ofrecer una alternativa terapéutica a la anticoagulación oral crónica, particularmente en pacientes con alto riesgo de sangrado o en quienes el tratamiento anticoagulante prolongado resulta clínicamente problemático.

Actualmente, en EsSalud, los pacientes con FA-NV y alto riesgo tromboembólico reciben terapia anticoagulante oral como tratamiento estándar. No obstante, según el equipo de especialistas solicitantes, en aquellos con elevado riesgo de sangrado, el tratamiento puede verse limitado por episodios de hemorragia, necesidad de interrupciones frecuentes⁴ o comorbilidades que dificultan el manejo sostenido con anticoagulantes. En ese contexto, el uso del OPOAI ha sido propuesto como alternativa terapéutica por el equipo de cardiología del HNGAI, con el objetivo de reducir el riesgo de eventos embólicos sin exponer al paciente a una anticoagulación crónica.

En el Perú, el OPOAI cuenta con autorización sanitaria vigente para su uso en procedimientos de cierre de orejuela en pacientes con FA-NV. El detalle de su registro por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se presenta en la Tabla N° 2.

Tabla N° 2

Marca	N° registro	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
AMPLATZER AMULET LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUDER, MARCA: AMPLATZER	DM20236E	ABBOTT LABORATORIOS S.A.	ABBOTT MEDICAL	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	25-02- 2026

⁴ Debido a procedimientos invasivos programados, como cirugías o endoscopías, o ante la aparición de complicaciones clínicas como hemorragias digestivas o intracraneales. Asimismo, condiciones agudas como insuficiencia renal o hepática, o la introducción de fármacos con potenciales interacciones, pueden obligar a suspender temporalmente la anticoagulación.

WATCHMAN FLX™ LEFT ATRIAL APPENDAGE CLOSURE DEVICE WITH DELIVERY SYSTEM.	DM22722E	BOSTON SCIENTIFIC PERU S.A.C.	BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	09-02- 2027
---	----------	-------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------	----------------

De esta forma, el presente dictamen tuvo como finalidad evaluar la mejor evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad del uso del OPOAI, con o sin cierre dual, en pacientes con FA-NV, con alto riesgo de eventos tromboembólicos, alto riesgo de sangrado y que son elegibles para terapia anticoagulante.

III. METODOLOGÍA

Se concretó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible concerniente a la eficacia y seguridad del OPOAI, en comparación con la terapia anticoagulante en pacientes con FA-NV, de acuerdo con los criterios establecidos en la pregunta PICO del presente dictamen. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos bibliográficas PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. De igual forma, esta búsqueda fue complementada por una revisión manual en Google, revisando las primeras 10 páginas de resultados para cada una de las siguientes combinaciones de términos: “atrial fibrillation” AND “clinical practice guidelines”, “fibrilación auricular” AND “guías de práctica clínica”, “percutaneous left atrial occlusion” AND “health technology assessment” y “oclusión percutánea de orejuela izquierda” AND “evaluación de tecnología sanitaria”. Estas combinaciones tuvieron como finalidad identificar GPC y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) pertinentes al uso del OPOAI en el tratamiento de pacientes con FA-NV.

Además, se realizó una búsqueda en las páginas web de instituciones dedicadas a la elaboración de ETS y GPC, incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la *Haute Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC relevantes en las páginas web de las principales sociedades científicas en cardiología y arritmias, tales como la *European Society of Cardiology* (ESC), la *American College of Cardiology* (ACC), y la *American*

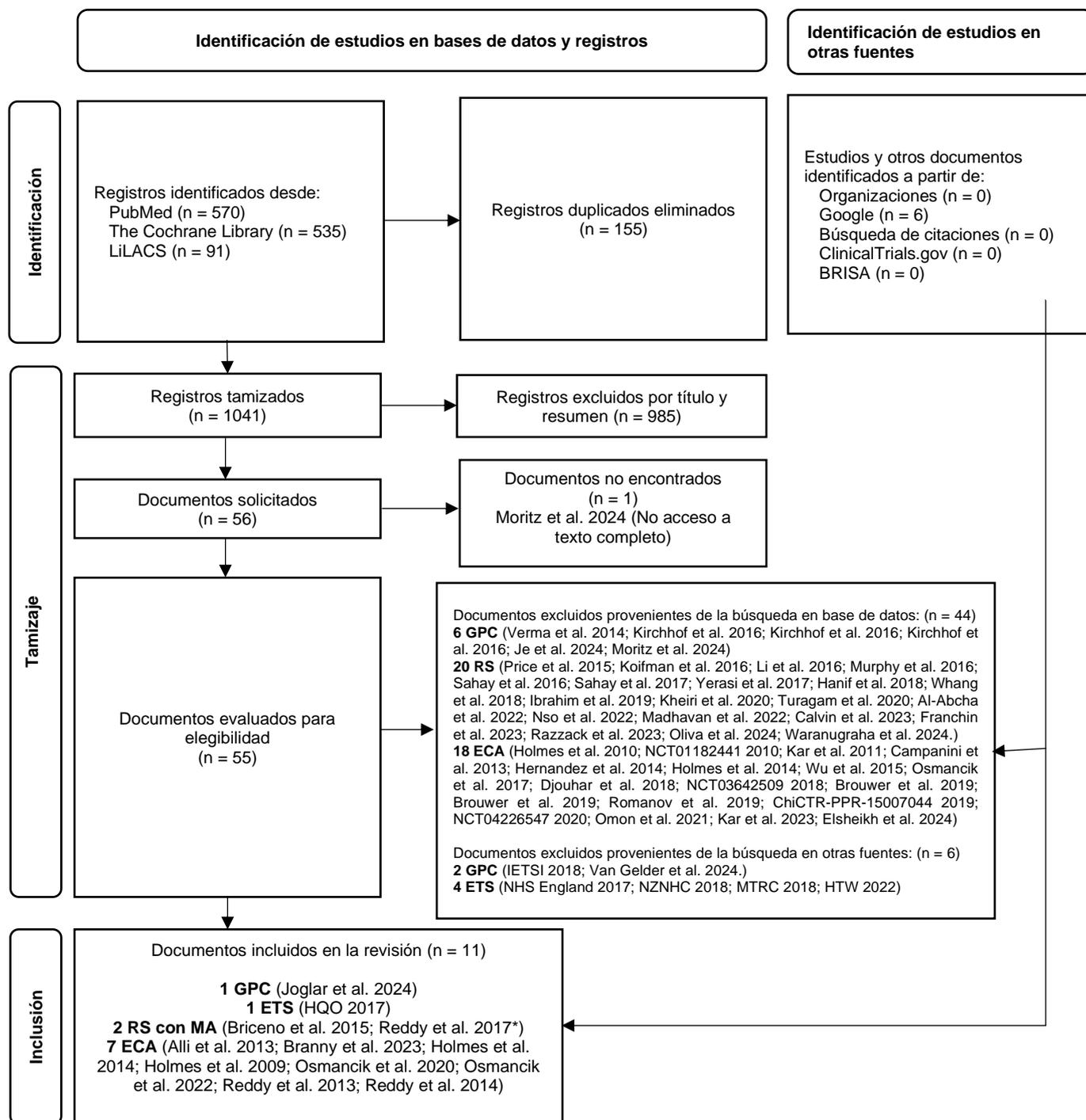
Heart Association (AHA). Finalmente, se llevó a cabo una búsqueda de estudios clínicos en curso o no finalizados en los registros de *ClinicalTrials.gov* y la *International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)*.

Los términos utilizados en las estrategias de búsqueda en las bases de datos, así como los resultados obtenidos, se detallan en las Tablas 1 a 3 del ANEXO 1. La selección de estudios incluidos en esta evaluación se realizó en dos fases. En la primera fase, los registros recuperados fueron evaluados por título y resumen de forma independiente y ciega por dos revisores, utilizando el aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). En la segunda fase, se efectuó una revisión a texto completo de los estudios preseleccionados por un evaluador. Se priorizó la inclusión de GPC que emitieran recomendaciones explícitas para la población objetivo, así como ETS que cumplieran con los componentes definidos en la pregunta PICO. Además, se consideraron revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), así como ECA individuales que respondieran a la pregunta PICO que guio la elaboración del presente dictamen preliminar. El diagrama de flujo con las etapas del proceso de selección y los estudios finalmente incluidos se presenta en la Figura 1.

Los documentos seleccionados para su inclusión fueron sometidos a una evaluación crítica de su calidad metodológica. Para las GPC, se utilizó el instrumento AGREE II, considerando únicamente los dominios 3 y 6. En el caso de las RS con MA de ECA, se aplicó la herramienta AMSTAR 2, y para los ECA individuales se utilizó la herramienta Cochrane RoB 1. El desarrollo de estas herramientas para cada estudio se presenta de manera narrativa en la sección de análisis de evidencia.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía encontrada



*El estudio de Reddy *et al.* 2017 es producto de un MA pero sin RS de la evidencia.

GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; MA: metaanálisis; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; HQO: *Health Quality Ontario*; IETSI: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación; NHS England: *National Health Service England*; NZNHC: *New Zealand National Health Committee*; MTRC: *Med Tech and IVD Reimbursement Consulting*; HTW: *Health Technology Wales*. Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica con fecha 20 de setiembre de 2024, se incluyó una GPC elaborada por: La *American College of Cardiology (ACC)* y la *American Heart Association (AHA)* (Joglar et al. 2024). Asimismo, se incluyó una ETS elaborada por el *Health Quality Ontario (HQO)* (Health Quality Ontario 2017). Finalmente, se incluyeron para la comparación entre OPOAI y ACO: dos RS con MA (Briceno et al. 2015; Reddy et al. 2017), y siete publicaciones provenientes de ECA (Alli et al. 2013; Branny et al. 2023; Holmes et al. 2014; Holmes et al. 2009; Osmancik et al. 2020; Osmancik et al. 2022; Reddy et al. 2013; Reddy et al. 2014).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Guías de Práctica Clínica

La GPC elaborada por la ACC/AHA (Joglar et al. 2024), en colaboración con el *American College of Clinical Pharmacy (ACCP)* y la *Heart Rhythm Society (HRS)*, tuvo como objetivo actualizar las recomendaciones para el diagnóstico y manejo integral de la FA, incluyendo la prevención de eventos tromboembólicos. La población objetivo son adultos con FA en cualquiera de sus formas clínicas. Para su elaboración se realizó una revisión exhaustiva de la evidencia publicada e indexada en bases de datos relevantes como MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library*, y la AHRQ. Esta búsqueda fue realizada entre mayo y noviembre de 2022. Además, se consideraron estudios adicionales publicados durante el proceso de redacción de la guía, los cuales fueron incorporados cuando se consideró pertinente. El comité de redacción incluyó representantes de la ACC, la AHA, así como de la *American College of Clinical Pharmacy (ACCP)* y la *Heart Rhythm Society (HRS)*. La gradación de la evidencia y la fuerza de recomendación siguieron el esquema ACC/AHA, que clasifica la recomendación como Clase I, IIa, IIb o III, y el nivel de evidencia como A (ECA de alta calidad; o, MA de ECA de alta calidad; o, uno o más ECA corroborados por un estudio de registro de alta calidad), B-R (Evidencia de moderada calidad de uno o más ECA, o MA de ECA de calidad moderada) o B-NR (evidencia de moderada calidad de uno o más ensayos no aleatorizados, estudios observacionales, o estudios de registro), o C (evidencia limitada u opinión de expertos).

Entre las recomendaciones emitidas, la 6.5.1 establece que en pacientes con FA-NV, con alto riesgo de ACV y alto riesgo de sangrado por el uso de anticoagulantes orales, puede considerarse el OPOAI como una alternativa razonable al tratamiento anticoagulante basado en las preferencias del paciente con una cuidadosa consideración de los riesgos procedimentales y con el entendimiento de que la evidencia para anticoagulación es más amplia. Esta recomendación se clasifica como Clase IIb (débil)⁵ y Nivel de Evidencia B-R⁶. La recomendación se fundamenta principalmente en

⁵ Según la ACC/AHA una recomendación IIb es una recomendación débil donde no es posible conocer si los beneficios del uso de una tecnología son mayores o iguales que los riesgos de la otra tecnología (comparador)

⁶ Evidencia de moderada calidad de 1 o más ECA, o metaanálisis de ECA de moderada calidad.

los ECA PROTECT AF y PREVAIL, que evaluaron el dispositivo OPOAI frente a warfarina en pacientes con FA-NV y alto riesgo de ACV. Según el equipo elaborador de la GPC, el estudio PROTECT AF (Reddy et al. 2014) fue un estudio de no inferioridad que demostró que el OPOAI fue no inferior a warfarina para el desenlace compuesto primario de eficacia (ACV, embolia sistémica y muerte cardiovascular/inexplicada) y seguridad (eventos relacionados al procedimiento y sangrado mayor). Además, señalaron que OPOAI mostró superioridad en la reducción de mortalidad cardiovascular (Hazard ratio [HR]: 0.40; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.21-0.75; $p = 0.005$) y mortalidad por todas las causas (HR: 0.66; IC 95%: 0.45-0.98; $p = 0.040$). Por otro lado, mencionaron que, el ECA PREVAIL (Holmes et al. 2014), no logró demostrar no inferioridad en el primer desenlace compuesto de eficacia (ACV, embolia sistémica y muerte cardiovascular/inexplicada). Sin embargo, sí logró la no inferioridad para eventos de ACV no relacionados al procedimiento. PREVAIL presentó mayor éxito en la implantación y menos complicaciones periprocedimiento que PROTECT AF. Asimismo, se consideró la evidencia proveniente de un MA conjunto de estos dos ECA (Reddy et al. 2017) con datos a nivel de paciente y seguimiento a 5 años que identificó eficacia comparable en la prevención de ACV y una menor tasa de sangrado mayor con OPOAI frente a warfarina. Por su parte, consideraron como evidencia al ECA PRAGUE-17 (Osmancik et al. 2020) que comparó el OPOAI con DOACs en pacientes con FA-NV. Este ensayo reportó que OPOAI fue no inferior a los DOACs en un desenlace compuesto que incluyó eficacia y seguridad: ACV, AIT, embolia sistémica, muerte cardiovascular, sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor, y complicaciones relacionadas al procedimiento o al dispositivo. Todos estos estudios han sido incluidos para su evaluación individual y serán evaluados en detalle en esta sección de la presente ETS.

Desde la perspectiva metodológica, la guía cumple adecuadamente con los criterios del dominio 3 del instrumento AGREE II (rigor en la elaboración), ya que presenta una metodología sistemática claramente descrita para la búsqueda y selección de evidencia, especifica las fuentes consultadas, los criterios de selección aplicados, detallan las fortalezas y limitaciones de la evidencia, así como el proceso de formulación de recomendaciones. Además, establece una relación explícita entre cada recomendación y la evidencia que la respalda, el documento final fue sometido a revisión externa por expertos independientes, y se contempla un procedimiento formal para su actualización periódica. En cuanto al dominio 6 de AGREE II (independencia editorial), también se observa un adecuado cumplimiento: no se evidencia influencia de la entidad financiadora sobre el contenido de la guía, y, de acuerdo con los procedimientos institucionales del ACC/AHA, se han registrado y gestionado adecuadamente los conflictos de interés del grupo elaborador. En caso de identificarse relaciones relevantes con la industria, los miembros implicados fueron excluidos de la redacción y votación de aquellas secciones del documento directamente vinculadas a dichas relaciones, lo cual contribuye a preservar la integridad del proceso.

No obstante, si bien la guía presenta una estructura metodológica sólida, la recomendación 6.5.1 debe ser interpretada con cautela. Su fuerza (Clase IIb) y el nivel de evidencia en que se basa (B-R) reflejan una base de evidencia limitada y con incertidumbre (moderada calidad según el equipo elaborador de la GPC), sustentada principalmente en dos ECA con desenlaces primarios compuestos. En este sentido, su aplicabilidad al contexto de la presente ETS, requiere una valoración crítica del balance riesgo-beneficio debiendo analizar exhaustivamente los estudios individuales incluidos en la presente GPC, así como otros que cumplan los criterios de selección establecidos.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS desarrollada por *Health Quality Ontario* (HQO) en 2017 (Health Quality Ontario 2017) tuvo como objetivo analizar la efectividad clínica y la costo-efectividad del uso del OPOAI en comparación con DOACs, en pacientes con FA-NV sin contraindicación para anticoagulantes orales y en comparación con agentes antiplaquetarios en pacientes con contraindicación a los anticoagulantes orales. La metodología realizada para la evaluación de la efectividad clínica fue una RS con MA en red, y realizaron una evaluación económica y análisis de impacto presupuestario para la evaluación de la costo-efectividad. En sus conclusiones, HQO indicó que, si bien el OPOAI muestra resultados prometedores, especialmente en la reducción de eventos hemorrágicos intracraneales, la evidencia disponible no justifica su uso rutinario en toda la población con FA-NV. Recomendó restringir su utilización a pacientes seleccionados, especialmente aquellos con contraindicación absoluta a anticoagulantes orales (ACO), en centros de alta especialización. Además, el equipo elaborador de HQO, también remarcó la necesidad de estudios comparativos con DOACs, ya que para ese momento estos fármacos habían reemplazado en gran medida a la warfarina; además, enfatizaron que dichos estudios debían contar con un seguimiento más prolongado.

El MA en red realizado en la ETS incorporó siete ECA, cinco de los cuales comparaban DOACs con warfarina, y dos evaluaban el OPOAI frente a warfarina, estos últimos corresponden a los ECA PROTECT AF y el PREVAIL, que han sido incluidos de forma individual en la presente evaluación, ambos multicéntricos patrocinados por el fabricante de OPOAI, centrados en pacientes con puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y sin contraindicaciones inmediatas para OPOAI, que compararon la eficacia y seguridad del OPOAI con ACO (warfarina). No se identificaron estudios que compararan directamente el OPOAI con DOACs en pacientes sin contraindicación para anticoagulantes orales. Los resultados del MA en red mostraron que el OPOAI fue comparable a los DOACs en la reducción del riesgo de ACV (Odds Ratio [OR]: 0.85; Intervalo de Credibilidad⁷ [ICr] 95%: 0.63-1.05), de mortalidad por todas las causas (OR: 0.71; ICr 95%: 0.49-1.22), y la prevención de ACV isquémico (OR: 0.67; ICr 95%: 0.24-1.64). Sin embargo, el OPOAI fue superior en la prevención de ACV hemorrágico (OR: 0.45; ICr 95%: 0.29-0.79). La calidad global de la evidencia se consideró moderada para cada desenlace evaluado según los criterios GRADE. En términos económicos, el OPOAI no resultó costo-efectivo

⁷ Expresa la probabilidad (95%) de que el valor verdadero del OR poblacional se encuentre dentro de ese rango.

frente a DOACs en pacientes sin contraindicación a anticoagulantes. Además, los pacientes entrevistados manifestaron apoyo al OPOAI como alternativa terapéutica para la FA-NV.

La ETS elaborada por HQO presenta limitaciones relevantes que deben ser consideradas al interpretar sus conclusiones. En primer lugar, la evaluación responde solo parcialmente a nuestra pregunta PICO, ya que se restringe a la comparación entre el OPOAI y los DOACs en la población de interés. Si bien los DOACs forman parte del grupo de los ACO, la ETS excluye del análisis el componente de comparación directa entre OPOAI y warfarina, a pesar de que existen dos ECA relevantes (PROTECT AF y PREVAIL) que abordan directamente esta comparación. Esta exclusión se entiende en función de la propia pregunta PICO de HQO, quienes centran la comparación de OPOAI con DOACs en la población de pacientes sin contraindicación para ACO; sin embargo, limita la aplicabilidad de sus resultados a nuestra PICO, y justifica la evaluación individual posterior de dichos ECA en nuestra revisión. Asimismo, la comparación entre OPOAI y DOACs en esta ETS se realiza exclusivamente mediante comparaciones indirectas obtenidas a partir de un MA en red, dada la ausencia de ECA que enfrenten directamente ambas estrategias. Este enfoque metodológico, aunque útil ante la falta de comparaciones directas, implica supuestos de homogeneidad, consistencia y similitud entre los estudios incluidos que no siempre se cumplen (Catalá-López, Tobías, and Roqué 2014; Tonin et al. 2017). La falta de transparencia respecto a la evaluación formal de dichos supuestos en el documento representa una limitación relevante. Por tanto, las estimaciones generadas deben interpretarse con precaución, ya que reflejan evidencia indirecta con mayor incertidumbre que la proveniente de comparaciones directas.

Adicionalmente, el análisis de costo-efectividad desarrollado en la ETS no se basa en datos provenientes de ECA, sino que utiliza parámetros extraídos de estudios que realizan evaluaciones económicas (de costo-utilidad, costo-efectividad y costo-beneficio), sin especificar con claridad si estos integran evidencia clínica robusta. La ausencia de ECA como fuente primaria para los parámetros de efectividad clínica representa una limitación crítica, al introducir un mayor grado de incertidumbre en las estimaciones. Esta limitación se acentúa en contextos como el peruano, dado que la mayoría de los estudios económicos considerados en el modelo fueron desarrollados desde la perspectiva de sistemas de salud de países de altos ingresos, como Alemania, Canadá y Estados Unidos, cuyas estructuras de costos, disponibilidad tecnológica y criterios de cobertura difieren sustancialmente del entorno local. Por tanto, los resultados económicos reportados por la ETS podrían no ser directamente transferibles ni aplicables para la toma de decisiones en el contexto de EsSalud.

En este contexto, la conclusión de la ETS de HQO deben considerarse con cautela en nuestro contexto. Aunque aporta evidencia indirecta sobre la eficacia del OPOAI frente a DOACs, esta comparación no cubre completamente nuestra pregunta PICO, que incluye como comparador a los ACO en general. Además, en el contexto de Canadá, la

cobertura de OPOAI frente a DOACs no resultó ser costo-efectiva, en pacientes con FA-NV, elegibles para anticoagulación. Dado que las estimaciones de efectividad clínica provienen de un MA en red, con los riesgos metodológicos que ello implica, y que el análisis de costo-efectividad se basa en datos económicos extrapolados de contextos ajenos a la realidad peruana, la aplicabilidad de esta ETS como insumo principal para decisiones de cobertura en EsSalud es limitada.

Revisiones sistemáticas con metaanálisis

La RS con MA de Briceno *et al.* (Briceno *et al.* 2015), fue realizada con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de diferentes enfoques para la prevención de ACV en pacientes con FA-NV. Se realizaron búsquedas electrónicas en las bases de datos PubMed, CENTRAL, EMBASE, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *ClinicalTrials.gov* y *Google Scholar*, así como en los resúmenes de sesiones científicas publicados en *Circulation*, *Journal of the American College of Cardiology*, *European Heart Journal* y *American Journal of Cardiology*, cubriendo el período comprendido entre enero de 1990 y abril de 2015. Se incluyeron ECA que compararan OPOAI o DOACs vs. Warfarina. De los siete estudios incluidos solo dos (ECA PROTECT AF y PREVAIL) respondieron a la comparación entre OPOAI y Warfarina (comparación de interés para la presente ETS). Tanto el ensayo PROTECT AF como el ensayo PREVAIL fueron ECA, multicéntricos y de fase III, diseñados para evaluar la no inferioridad del OPOAI frente a warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA-NV. Ambos estudios fueron de etiqueta abierta (sin cegamiento), lo que implica un mayor riesgo de sesgo de desempeño y de detección. En este MA, se utilizaron los datos reportados hasta una mediana de 1.5 años en PROTECT AF y de 1 año en PREVAIL. El desenlace primario fue un compuesto de ACV (isquémico o hemorrágico) y embolia sistémica, mientras que los desenlaces secundarios incluyeron mortalidad por todas las causas y eventos de sangrado mayor, incluyendo complicaciones relacionadas al procedimiento.

En cuanto a los resultados de eficacia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el OPOAI y warfarina en la prevención de ACV o embolia sistémica (OR: 1.23; IC 95%: 0.30-4.98; $p = 0.770$; $I^2 = 47\%$) ni en la mortalidad por cualquier causa (OR: 0.68; IC 95%: 0.38-1.22; $p = 0.200$; $I^2 = 0\%$). Sin embargo, en cuanto a seguridad, el uso del dispositivo se asoció con un mayor odds de sangrado severo y complicaciones relacionadas con el procedimiento (OR: 1.85; IC 95%: 1.14-3.01; $p = 0.012$; $I^2 = 0\%$).

El MA de Briceno *et al.*, presenta limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados sobre la comparación entre OPOAI y warfarina. En primer lugar, el análisis combinó los resultados utilizando OR calculados a partir del número total de eventos y pacientes aleatorizados hasta un punto fijo de seguimiento (mediana de 1.5 años para PROTECT AF y de 1 año para PREVAIL), sin ajustar por el tiempo de seguimiento individual. Esta aproximación no considera adecuadamente la censura ni la variabilidad

en la duración del seguimiento entre participantes, lo cual puede introducir sesgos significativos en la estimación del riesgo, particularmente en eventos que se acumulan con el tiempo, como el ACV o los episodios de sangrado. En contextos donde los desenlaces se reportan como tasas, como es el caso de los ECA PROTECT AF y PREVAIL (tasas por 100 pacientes-año), el uso de medidas como *hazard ratio* (HR) o razones de tasas de incidencia (RTI) sería metodológicamente más apropiado para reflejar con mayor precisión las diferencias entre las estrategias evaluadas.

Asimismo, el desenlace primario del MA se basó en un compuesto de eventos clínicamente heterogéneos (ACV isquémico, ACV hemorrágico y embolia sistémica), sin reportar adecuadamente la contribución individual de cada componente. Esta agregación puede diluir o distorsionar el efecto de la intervención, especialmente si uno de los eventos domina el resultado compuesto. Por otro lado, los únicos ensayos que aportan datos al comparador de interés (OPOAI vs. warfarina) fueron PROTECT AF y PREVAIL, los cuales, como se detallará más adelante en este documento, presentan limitaciones importantes en términos de diseño que pueden comprometer los resultados del estudio y consecuentemente del presente MA. Con esto los resultados de este MA deben ser interpretados con cautela, debido a las consideraciones metodológicas que debilitan la robustez de sus conclusiones y refuerzan la necesidad de un análisis crítico individualizado de ambos ECA.

El estudio de Reddy *et al.* 2017 (Reddy *et al.* 2017) es un reporte de los resultados del ECA PREVAIL a 5 años de seguimiento y MA de pacientes individuales con los resultados a 5 años de los ECA PROTECT AF y PREVAIL. De forma conjunta, estos estudios enrolaron un total de 1,114 pacientes, con un seguimiento combinado de 4,343 pacientes-año. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a OPOAI o warfarina. Los resultados del ensayo PREVAIL por sí solos mostraron que el desenlace coprimario (ACV, embolia sistémica o muerte cardiovascular/inexplicada) no alcanzó la no inferioridad (probabilidad posterior del 88,4%⁸ y probabilidad de superioridad 15,8%) (Riesgo Relativo [RR]:1.33; ICr 95%: 0.78-2.13); mientras que, el segundo desenlace coprimario (ACV isquémico/embolia sistémica luego de los 7 días del procedimiento) sí la alcanzó (probabilidad posterior del 97,5%) (diferencia de riesgos (DR): 0.0120; ICr 95%: -0.0036-0.0275). Con respecto a los desenlaces individuales, no se detectaron diferencias significativas entre OPOAI y warfarina para las tasas por 100 personas-año de ACV (1.97% vs. 1.29%; p=0.320); ACV isquémico (1.68% vs. 0.73%; p=0.130); ACV hemorrágico (0.18% vs. 0.54%; p=0.230); ni muerte cardiovascular o inexplicada (1.79% vs. 1.98%; p=0.760). Asimismo, solo se detectó un caso de embolismo sistémico en el brazo de tratamiento con OPOAI.

En el metaanálisis a nivel de pacientes que combinó ambos ensayos, el desenlace final compuesto (ACV, embolia sistémica o muerte cardiovascular/inexplicada) fue similar entre los grupos (HR: 0.82; IC 95%: 0.58-1.17; p = 0.270). En relación a los desenlaces

⁸ El punto de corte de no inferioridad preespecificado fue de 1.75

priorizados para la presente ETS, las tasas de mortalidad por cualquier causa (HR: 0.73; IC 95%: 0.54-0.98; $p = 0.035$), y las tasas de muerte cardiovascular o inexplicada fueron menores en el grupo intervención, en comparación con el grupo control (HR: 0.59; IC 95%: 0.37-0.94; $p = 0.027$). Con respecto a la seguridad, no se detectaron diferencias en cuanto al desenlace compuesto de ACV y embolismo sistémico (HR: 0.96; IC 95%: 0.60-1.54; $p = 0.870$), ni de ACV isquémico o embolismo sistémico (HR: 1.71; IC 95%: 0.94-3.11; $p = 0.080$), ACV isquémico o embolismo sistémico luego de 7 días del procedimiento (HR: 1.40; IC 95%: 0.76-2.59; $p = 0.280$), ACV no incapacitante (HR: 1.38; IC 95%: 0.71-2.68; $p = 0.350$) ni sangrado severo (HR: 0.91; IC 95%: 0.64-1.29; $p = 0.600$). Por otro lado, se detectaron diferencias estadísticamente significativas a favor del OPOAI para las tasas de ACV hemorrágico (HR: 0.20; IC 95%: 0.07-0.56; $p = 0.002$), ACV incapacitante (HR: 0.45; IC 95%: 0.21-0.94; $p = 0.030$), y sangrado severo, no relacionado con el procedimiento (HR: 0.48; IC 95%: 0.32-0.71; $p = 0.0003$).

La interpretación del presente MA de pacientes individuales debe realizarse con precaución debido a la presencia de limitaciones importantes. Para empezar, el desenlace primario es un desenlace compuesto que agrupa eventos clínicamente heterogéneos, ACV, embolia sistémica y muerte cardiovascular/inexplicada, lo que dificulta discernir si las diferencias observadas se deben a la acumulación de un solo componente dominante o reflejan un efecto consistente en todos los eventos incluidos. Esta limitación metodológica compromete la validez clínica del desenlace global. Además, un aspecto crítico es la ausencia de ajuste por comparaciones múltiples, a pesar del elevado número de desenlaces individuales analizados de forma secundaria. Esta omisión incrementa el riesgo de error tipo I, es decir, la probabilidad de detectar diferencias estadísticamente significativas por azar. El problema se agudiza si se considera que resultados estadísticamente significativos a favor de la intervención como la reducción de ACV hemorrágico, ACV incapacitante o muerte cardiovascular o inexplicada no fueron incluidos dentro de un plan estadístico ajustado para múltiples comparaciones, lo que limita la solidez de estos hallazgos. De hecho, si tomamos en cuenta solo los desenlaces reportados en el presente análisis y una corrección simple de Bonferroni para el valor de p de 0.05, el nuevo alfa sería de 0.0045⁹, con lo cual los resultados de mortalidad por cualquier causa, muerte cardiovascular o inexplicada, y ACV incapacitante, dejarían de ser estadísticamente significativos. Además, algunos intervalos de confianza fueron imprecisos o cercanos al valor de nulidad, lo cual refuerza la incertidumbre sobre la verdadera magnitud del efecto. Por ejemplo, la reducción en mortalidad por cualquier causa (HR: 0.73; IC 95%: 0.54–0.98) tiene un límite superior muy próximo a 1.0, mientras que la reducción en ACV incapacitante (HR: 0.45; IC 95%: 0.21–0.94) y muerte cardiovascular o inexplicada (HR: 0.59; IC 95%: 0.37-0.94; $p = 0.027$) incluyen valores que oscilan desde efectos clínicamente importantes hasta una reducción modesta. Esta amplitud limita la precisión y la confiabilidad de las estimaciones.

⁹ Calculado en base a los 11 desenlaces reportados en la elaboración del presente documento. Corrección de Bonferroni ($0.05/11=0.0045$)

En cuanto al diseño, aunque ambos ensayos incluidos fueron aleatorizados, ninguno fue cegado. Esto puede introducir sesgos de desempeño y detección, sobre todo en desenlaces subjetivos o clínicamente interpretativos como eventos embólicos, clasificación de hemorragias y causa de muerte. Aunque los eventos fueron adjudicados por un comité independiente, este también trabajó sin cegamiento, lo que podría haber influido, consciente o inconscientemente, en la evaluación de los desenlaces. Con todo esto, las conclusiones de este MA deben ser cuidadosamente interpretados, pues luego del análisis crítico sugieren un beneficio del uso de OPOAI únicamente para los desenlaces de ACV hemorrágico y sangrado severo no relacionado con el procedimiento en la población de interés. Sin embargo, no se puede concluir con solidez sobre otros desenlaces de relevancia clínica como, las tasas de eventos tromboembólicos, o la mortalidad. Finalmente, es importante aclarar que, los ensayos PROTECT AF y PREVAIL han sido incluidos de forma individual en la presente ETS, y, serán en detalle analizados críticamente por separado para valorar la solidez y coherencia de la evidencia primaria que sustenta los hallazgos agregados.

Ensayos clínicos aleatorizados

PROTECT AF

El ECA PROTECT AF (Holmes et al. 2009) fue un estudio multicéntrico¹⁰, abierto y con diseño de no inferioridad, cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad del OPOAI frente a la terapia estándar con warfarina en pacientes con FA-NV. Se incluyeron 707 pacientes adultos enrolados entre 2005 y 2008, con puntuación CHADS₂ ≥ 1, elegibles para recibir ACO, que fueron asignados aleatoriamente mediante una secuencia de aleatorización generada por computadora¹¹, en una proporción 2:1 al grupo intervención (OPOAI, n = 463) o al grupo control (warfarina, n = 244). Los autores no explicaron los motivos del ratio de aleatorización. Se excluyeron pacientes con contraindicación a warfarina, trombos en la orejuela, indicación de anticoagulación por otras condiciones, un foramen oval permeable con aneurisma del septo interauricular y cortocircuito de derecha a izquierda, ateroma aórtico móvil y enfermedad sintomática de la arteria carótida. El desenlace primario de eficacia fue un compuesto de ACV isquémico o hemorrágico, embolismo sistémico y muerte cardiovascular o inexplicada, mientras que el desenlace de seguridad incluyó eventos adversos severos relacionados con el procedimiento (ej. Efusión pericárdica severa, embolización del dispositivo, ictus relacionado al procedimiento) o sangrado excesivo (ej. Sangrado intracraneal o gastrointestinal). Un comité independiente monitoreó la adjudicación de eventos adversos.

¹⁰ Realizado en 59 centros de Estados Unidos y Europa.

¹¹ La aleatorización fue generada por centro de reclutamiento y fue realizado a través de un sistema centralizado con bloques permutados de seis (cuatro a la intervención, dos al control). El encargado de la aleatorización fue un estadístico independiente.

El grupo OPOAI recibió warfarina durante los primeros 45 días postimplante; si el ecocardiograma transesofágico confirmaba adecuada posición del dispositivo y ausencia de trombos, se suspendía la warfarina y se iniciaba doble antiagregación plaquetaria (aspirina y clopidogrel) hasta los seis meses, seguida de aspirina indefinida. En cambio, el grupo control recibió warfarina de forma continua, ajustada a un INR entre 2.0 y 3.0¹². El seguimiento medio fue de 18 meses. Las visitas de seguimiento se realizaron a los 45 días, a los 6, 9 y 12 meses, y luego dos veces al año. Las evaluaciones neurológicas se llevaron a cabo al inicio del estudio, a los 12 y 24 meses, así como cada vez que se presentó un evento neurológico. El protocolo declara que el análisis del desenlace primario tanto de eficacia como de seguridad se realizó por intención a tratar¹³ (ITT). El presente análisis corresponde al cuarto análisis interino preespecificado¹⁴ (seguimiento de 1065 pacientes-año, promedio 18 ± 10 meses).

El desenlace compuesto de ACV, embolismo sistémico y muerte cardiovascular o inexplicada presentó una tasa de 3.0 eventos por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, frente a 4.9 eventos por 100 pacientes-año en el grupo warfarina. La RTI fue 0.62 (ICr 95%: 0.35-1.25), cumpliéndose el criterio de no inferioridad preespecificado, con una probabilidad >99.9%, la probabilidad de superioridad fue de 90%¹⁵. En cuanto a los desenlaces de eficacia priorizados para la presente ETS, se identificó que la tasa de mortalidad por cualquier causa fue de 3.0 eventos (ICr 95%: 1.9-4.5) por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, frente a 4.8 eventos (ICr 95%: 2.8-7.1) por 100 pacientes-año en el grupo warfarina, con una RTI de 0.62 (ICr 95%: 0.34-1.24) con una probabilidad posterior de no inferioridad >99.9% y superioridad de 90.7%. La tasa de muerte cardiovascular o inexplicada fue de 0.7 eventos (ICr 95%: 0.2-1.5) por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, frente a 2.7 eventos (ICr 95%: 1.2-4.4) por 100 pacientes-año en el grupo warfarina, con una RTI de 0.26 (ICr 95%: 0.08-0.77) con una probabilidad posterior de no inferioridad >99.9% y superioridad de 99.3%. No se reportó la mortalidad cardiovascular de forma independiente. Asimismo, la tasa de ACV fue de 2.3 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI frente a 3.2 por 100 pacientes-año en el grupo warfarina (RTI: 0.71; ICr 95%: 0.35-1.74) con una probabilidad posterior de no inferioridad 99.3% y superioridad de 76.9%.

¹² El médico tratante realizó un monitoreo del INR al menos cada dos semanas por seis meses y al menos una vez al mes luego de los seis meses.

¹³ todos los participantes se analizan en el grupo al que fueron asignados al inicio, aunque después no hayan seguido el tratamiento como estaba planeado.

¹⁴ El tamaño de la muestra se determinó con base en una tasa esperada de eventos del desenlace primario de 6,15 por cada 100 pacientes-año en el grupo control, según datos de estudios previos sobre prevención de ACV en FA. Se realizaron simulaciones para asegurar una potencia del 80% y un error tipo I del 5%, bajo un plan de análisis secuencial que incluía un primer análisis intermedio tras 600 pacientes-año de seguimiento, y análisis adicionales cada 150 pacientes-año hasta un máximo de 1500. Se establecieron reglas de detención del ensayo por futilidad si la probabilidad de que la intervención tuviera una tasa de eventos mayor que el control superaba el 95%. Además, se fijó un criterio unilateral de no inferioridad para el dispositivo, con una probabilidad mínima del 97,5% y un margen de no inferioridad de hasta dos veces la tasa de eventos del grupo control.

¹⁵ En la publicación de Reddy et al. (2013), seguimiento a 2.3 años del PROTECT-AF se reportó que el criterio de superioridad sería de 95%.

En relación con los desenlaces de seguridad, la tasa de eventos adversos severos fue de 7.4 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI frente a 4.4 por 100 pacientes-año en el grupo warfarina (RTI: 1.69; ICr 95%: 1.01-3.19)¹⁶. En relación con los eventos tromboembólicos, se reportaron tasas de ACV isquémico de 2.2 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI frente a 1.6 por 100 pacientes-año en el grupo warfarina (RTI: 1.34; ICr 95%: 0.60-4.29), con una probabilidad posterior de no inferioridad de 71.8% y superioridad de 20.1%. En cuanto al desenlace de hemorragias, se reportaron las tasas de ACV hemorrágico de 0.1 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI frente a 1.6 por 100 pacientes-año en el grupo warfarina (RTI: 0.09; ICr 95%: 0.00–0.45), con una probabilidad posterior de no inferioridad >99.9% y superioridad de 99.8%. Además, se reportaron las incidencias acumuladas de sangrado severo¹⁷, con 16/463 eventos (3.5%) en el grupo OPOAI y 10/244 eventos (4.1%) en el grupo warfarina; $p = 0.670$ ¹⁸. Se reportaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de efusiones pericárdicas severas¹⁹ (OPOAI: 22/463 [4.8%] vs. Warfarina: 0/244 [0%]; $p = 0.001$ ²⁰), pero no para embolizaciones del dispositivo (OPOAI: 3/463 [0.6%] vs. Warfarina: 0/244 [0%]; $p=0.208$ ²¹), ni ACV isquémico relacionado con procedimiento (OPOAI: 5/463 [1.1%] vs. Warfarina: 0/244 [0%]; $p=0.103$ ²²).

Desde el punto de vista metodológico, el ECA PROTECT AF presenta limitaciones importantes que deben considerarse al interpretar sus resultados. El estudio muestra un riesgo bajo en el dominio de generación de la secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación, lo que sugiere una adecuada implementación del proceso de aleatorización. No obstante, el diseño fue abierto, tanto para los participantes como para los investigadores, lo que introduce un riesgo alto de sesgo en la evaluación de desenlaces, especialmente en aquellos susceptibles de juicio clínico o interpretación subjetiva. Por ejemplo, la clasificación de “muerte inexplicada”, incluida en el desenlace compuesto primario, puede depender del criterio del investigador o del comité adjudicador, y su asignación podría verse influenciada por el conocimiento del grupo de tratamiento. Asimismo, algunas decisiones clínicas relacionadas con eventos adversos mayores, como la necesidad de drenaje pericárdico para definir efusión pericárdica o la interpretación de hallazgos inciertos como complicaciones también podrían estar sujetas a variación si el equipo tratante no estaba cegado. Este riesgo se amplifica en un contexto donde la vigilancia puede haber sido más intensiva en el grupo intervención debido a la novedad del procedimiento.

¹⁶ Valores posteriores de probabilidad no reportados para no inferioridad ni superioridad.

¹⁷ Definido como un evento hemorrágico que requirió al menos dos unidades de glóbulos rojos empaquetados o intervención quirúrgica.

¹⁸ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: `tabi 16 447\10 234, chi exp`

¹⁹ Definido como la necesidad de drenaje percutáneo o quirúrgico.

²⁰ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: `tabi 22 441\0 244, chi exp`

²¹ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: `tabi 3 460\0 244, chi exp`

²² Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: `tabi 5 458\0 244, chi exp`

Otro aspecto crítico es el uso de un diseño de no inferioridad, que requiere una justificación explícita y clínicamente fundamentada del margen de no inferioridad (δ). En este estudio, si bien el margen fue predefinido, no se proporciona una justificación clara sobre su elección, ni se relaciona con un umbral clínicamente relevante, lo que dificulta la interpretación del resultado principal. Además, se utilizó un análisis bayesiano para evaluar las RTIs, una elección metodológicamente válida pero poco convencional, que puede dificultar la comparación con otros estudios que utilizan métodos más estandarizados, como la estimación de razones de riesgo o HR con intervalos de confianza bajo un enfoque frecuentista. Adicionalmente, se debe señalar que el desenlace primario compuesto de seguridad (eventos adversos severos relacionados al procedimiento o sangrado mayor) no fue incluido en el análisis de probabilidad posterior, por lo que no se dispone de una estimación formal de certeza estadística para este resultado bajo el enfoque bayesiano. Sin embargo, dado que la RTI fue de 1.69 (ICr 95%: 1.01–3.19), se observa una señal que sugiere un mayor riesgo de eventos adversos mayores en el grupo OPOAI en comparación con warfarina. No obstante, dado que el límite inferior del intervalo está muy próximo al valor de no diferencia (1.0), la interpretación debe realizarse con cautela. Asimismo, algunos desenlaces de seguridad, como las tasas de efusión pericárdica severa, embolización del dispositivo y ACV isquémico relacionado al procedimiento, no presentaron una metodología estadística formal de análisis bayesiano ni frecuentista, por lo que se requirió calcular el valor p a partir de las proporciones reportadas, lo cual introduce incertidumbre adicional en su interpretación.

El uso de un desenlace compuesto como desenlace primario (ACV, embolismo sistémico y muerte cardiovascular o inexplicada) requiere cautela en su interpretación, ya que para ser metodológicamente apropiado se recomienda que sus componentes tengan una importancia clínica comparable y respondan de manera similar a la intervención. En el presente estudio, los eventos incluidos en el desenlace compuesto presentan diferencias en cuanto a su gravedad clínica, lo que puede dificultar la interpretación del efecto global. Por ejemplo, ACV y muerte cardiovascular o inexplicada tienen consecuencias clínicas y pronósticas significativamente distintas, mientras que el embolismo sistémico puede tener una relevancia variable según su localización. Al ser evaluados individualmente, ACV alcanzó el umbral de no inferioridad (probabilidad posterior de 99.3%), pero no logró una certeza alta de superioridad (76.9%), mientras que la muerte cardiovascular o inexplicada sí alcanzó tanto no inferioridad (>99.9%) como una probabilidad de superioridad elevada (99.3%). En contraste, el embolismo sistémico no fue evaluado mediante análisis de probabilidad posterior y, según el análisis frecuentista, se reportaron 2 eventos en el grupo OPOAI frente a 0 en warfarina, sin diferencias estadísticamente significativas. Estas diferencias en la frecuencia de los eventos y en la disponibilidad o solidez del análisis estadístico para cada componente individual sugieren que el resultado del desenlace compuesto podría estar impulsado principalmente por la reducción observada en la mortalidad cardiovascular, mientras que los otros eventos aportan menor peso o una dirección menos concluyente.

Adicionalmente, la inclusión de la “muerte inexplicada” como parte del desenlace compuesto introduce un elemento susceptible a variabilidad en la clasificación, especialmente en un estudio no cegado, lo que podría comprometer la objetividad del desenlace primario. Un aspecto adicional es que el estudio no reporta ajustes por comparaciones múltiples al analizar los componentes individuales, lo que incrementa el riesgo de hallazgos significativos por azar y limita la solidez de las conclusiones derivadas de dichos análisis secundarios.

Desde el punto de vista de aplicabilidad, el estudio incluyó únicamente pacientes con FA-NV y puntuación CHADS₂ ≥ 1, lo que en principio es consistente con la población objetivo. Sin embargo, cabe señalar que en el grupo de intervención un 33.9 % de los participantes y en el grupo warfarina un 27 % presentaban un puntaje CHADS₂ de 1, por lo que una proporción importante no cumpliría con el umbral CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 definido en nuestra pregunta PICO. No obstante, debe considerarse que la escala CHADS₂ tiende a subestimar el riesgo tromboembólico en comparación con CHA₂DS₂-VASc, al no incluir factores como edad 65–74 años, enfermedad vascular o sexo femenino. Por ello, es probable que una parte significativa de los pacientes con CHADS₂ = 1 hubieran alcanzado un puntaje CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 de haberse aplicado esta escala, lo cual atenuaría parcialmente la limitación en la aplicabilidad de los resultados, acercando más la población del estudio a la definida en nuestra pregunta de investigación. Además, el seguimiento medio fue de solo 18 meses, lo que restringe la evaluación de los eventos de interés en un mayor plazo. Finalmente, el estudio no evaluó desenlaces relacionados con la calidad de vida, por lo que este aspecto relevante para la toma de decisiones clínicas no puede ser valorado a partir de los resultados disponibles.

En ese sentido, aunque el PROTECT AF proporciona evidencia relevante sobre la eficacia no inferior del OPOAI frente a warfarina en pacientes con FA-NV elegibles para anticoagulación, su validez interna se ve comprometida por varias limitaciones metodológicas. Entre ellas destacan el diseño abierto, que introduce riesgo de sesgo en la clasificación de desenlaces; la ausencia de una justificación explícita y clínicamente fundamentada del margen de no inferioridad; y el uso de un desenlace compuesto con componentes heterogéneos en cuanto a gravedad. Estas limitaciones, junto con la inclusión de una proporción importante de pacientes con bajo riesgo tromboembólico y la ausencia de datos sobre calidad de vida, obligan a interpretar los hallazgos con cautela. Adicionalmente, el estudio fue financiado por Atritech, Inc., empresa que financia el dispositivo OPOAI utilizado en el ECA, lo que representa un potencial conflicto de interés. Asimismo, varios autores reportaron vínculos financieros relevantes que deben considerarse cuidadosamente al interpretar la independencia y aplicabilidad de los resultados reportados.

La publicación de Reddy *et al.* (Reddy *et al.* 2013) corresponde al seguimiento extendido del ensayo clínico aleatorizado PROTECT AF, hasta un periodo de seguimiento de 2.3 años. Brevemente se reportan los desenlaces de relevancia analizados mediante un

enfoque de ITT. El desenlace compuesto de ACV, embolismo sistémico y muerte cardiovascular o inexplicada presentó una tasa de 3.0 eventos por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, frente a 4.3 eventos por 100 pacientes-año en el grupo warfarina. La RTI fue 0.71 (ICr 95%: 0.44–1.30), cumpliéndose el criterio de no inferioridad preespecificado, con una probabilidad >99%, la probabilidad de superioridad fue de 80%²³. En cuanto a los desenlaces de eficacia priorizados para la presente ETS, se identificó que la tasa de mortalidad por cualquier causa fue de 3.2 eventos (ICr 95%: 2.3-4.5) por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, frente a 4.5 eventos (ICr 95%: 2.8-6.2) por 100 pacientes-año en el grupo warfarina, con una RTI de 0.71 (ICr 95%: 0.46-1.28) con una probabilidad posterior de no inferioridad >99% y superioridad de 85%. La tasa de muerte cardiovascular o inexplicada fue de 1.0 eventos (ICr 95%: 0.5-1.8) por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, frente a 2.8 eventos (ICr 95%: 1.5-4.2) por 100 pacientes-año en el grupo warfarina, con una RTI de 0.38 (0.18-0.85) con una probabilidad posterior de no inferioridad >99% y superioridad de 99%. No se reportó la mortalidad cardiovascular de forma independiente. Asimismo, la tasa de ACV fue de 2.0 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI frente a 2.7 por 100 pacientes-año en el grupo warfarina (RTI: 0.77; ICr 95%: 0.42-1.62) con una probabilidad posterior de no inferioridad 99% y superioridad de 73%. Además, en un análisis por subgrupo que excluyó a los participantes con CHADS₂ = 1, se reportó una RTI para el desenlace primario de eficacia de 0.79 (ICr 95%: 0.44–1.43), con una probabilidad posterior de no inferioridad superior al 99%. No se reportó la probabilidad de superioridad para este análisis.

Respecto a la seguridad, el desenlace compuesto de eventos adversos relacionados con el procedimiento o sangrado excesivo fue más frecuente en el grupo OPOAI, con una tasa de 5.5 por 100 pacientes-año frente a 3.6 en el grupo warfarina, con una RTI de 1.53 (ICr 95%: 0.95-2.70). Durante el seguimiento prolongado, la acumulación de eventos adversos adicionales en el OPOAI fue de 10.1% al año, 10.4% a los 2 años y 13.6% a los 3 años; y se mantuvo consistentemente más alta que en el grupo control, donde la incidencia fue de 4.3%, 6.7% y 8.9% en los mismos periodos, respectivamente. En relación con los eventos tromboembólicos, se reportaron tasas de ACV isquémico de 1.9 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI frente a 1.4 por 100 pacientes-año en el grupo warfarina (RTI: 1.30; ICr 95%: 0.66-3.60), con una probabilidad posterior de no inferioridad 76% y superioridad de 18%. En cuanto al desenlace de hemorragias, se reportaron las tasas de ACV hemorrágico de 0.3 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI frente a 1.2 por 100 pacientes-año en el grupo warfarina (RTI: 0.23; ICr 95%: 0.04-0.79), con una probabilidad posterior de no inferioridad >99% y superioridad de 99%. Además, se reportó una tasa de embolismo sistémico de 0.3 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, y, ningún evento en el grupo warfarina (probabilidad posterior de no inferioridad ni superioridad reportados).

²³ En la publicación de Reddy et al. (2013) se reportó que el criterio de superioridad sería de 95%.

Esta publicación de seguimiento extendido aporta datos adicionales relevantes sobre la eficacia y seguridad del OPOAI, pero mantiene limitaciones metodológicas que restringen la solidez de sus conclusiones a largo plazo. Si bien el periodo de observación se amplió a un promedio de 2.3 años, este tiempo aún es insuficiente para evaluar de manera integral la durabilidad del dispositivo y la aparición de eventos tardíos. La estabilización de eventos adversos tras el primer año es un hallazgo alentador; sin embargo, la acumulación sostenida de complicaciones en el grupo OPOAI, más alta que en el grupo warfarina en todos los cortes anuales, sugiere un impacto prolongado del riesgo periprocedimiento, que debe considerarse cuidadosamente al interpretar los beneficios netos del dispositivo. Desde el punto de vista analítico, el estudio mantiene un enfoque bayesiano que permite estimar probabilidades posteriores y cuantificar la certeza estadística de los efectos observados. No obstante, persisten limitaciones importantes en la presentación y alcance de los resultados: algunos desenlaces de interés para esta ETS, como la mortalidad cardiovascular, no se reportaron de manera independiente, sino combinados con muertes inexplicadas, cuya frecuencia real es desconocida y cuya inclusión puede distorsionar la interpretación clínica del desenlace compuesto. Asimismo, otros resultados relevantes, como el embolismo sistémico y el desenlace primario de seguridad, que presentaron mayores tasas de evento para el grupo OPOAI, no contaron con estimaciones de probabilidad posterior, lo que impide evaluar con claridad su peso en el balance riesgo-beneficio del dispositivo.

Respecto a la aplicabilidad, el análisis por subgrupo en pacientes con $\text{CHADS}_2 \geq 2$ (población objetivo de esta ETS) mostró una RTI favorable para determinar la no inferioridad del dispositivo para el desenlace compuesto primario de eficacia, pero sin una estimación completa de la probabilidad de superioridad, lo que limita la interpretación concluyente en esta subpoblación. Un aspecto destacado es que la reducción observada en la tasa del desenlace compuesto de muerte cardiovascular o inexplicada fue consistente y estadísticamente sólida (probabilidad de superioridad: 99%). Sin embargo, los otros componentes del desenlace compuesto, particularmente el ACV y el embolismo sistémico, presentaron efectos menos claros o incluso desfavorables, lo que sugiere que el efecto global puede estar impulsado principalmente por un solo componente. Esto resulta particularmente importante si se considera que la tasa de ACV isquémico se mantuvo discretamente mayor en el grupo OPOAI durante este seguimiento. Asimismo, aunque el estudio contó con un comité independiente para la adjudicación de eventos adversos, el diseño abierto sigue representando una fuente potencial de sesgo, especialmente en desenlaces cuya clasificación puede depender de juicios clínicos, como la muerte inexplicada. Además, no se abordaron desenlaces centrados en el paciente, como calidad de vida, que son fundamentales para valorar el impacto del dispositivo más allá de los eventos clínicos duros.

En conjunto, el seguimiento extendido a un promedio de 2.3 años del ECA PROTECT AF, refuerza parcialmente las conclusiones del análisis primario respecto a la no inferioridad del OPOAI frente a warfarina, pero no resuelve las limitaciones estructurales

del diseño ni aporta evidencia concluyente sobre su seguridad comparativa a largo plazo. La utilidad de estos hallazgos para la toma de decisiones sanitarias deberá contextualizarse con base en estudios adicionales de mayor calidad metodológica, con seguimiento prolongado y evaluación de desenlaces centrados en el paciente.

El estudio conducido por Alli *et al.* (Alli *et al.* 2013) corresponde a un subanálisis del ensayo PROTECT AF, orientado a evaluar el impacto del OPOAI sobre la calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) a los 12 meses de seguimiento, utilizando el cuestionario validado *Short Form 12* (SF-12) versión 2. El análisis incluyó a 547 pacientes con datos pareados del SF-12 al inicio y al año (361 del grupo OPOAI y 186 del grupo warfarina), y se realizó bajo el principio de ITT. El SF-12 es una escala de 12 preguntas que realiza una evaluación del funcionamiento físico, mental y la calidad de vida en general. La evaluación de la CVRS del SF-12 incluye las dimensiones de funcionamiento físico, limitación del rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, limitación del rol emocional, y salud mental. Las dimensiones física y mental de la escala fueron puntuadas en un rango de 0 a 100, donde 0 indica el nivel más bajo de calidad de vida y 100 el más alto.

En relación con las escalas generales, los resultados mostraron que el grupo OPOAI experimentó una mejora estadísticamente significativa en la función física a los 12 meses comparada con la medición basal (diferencia de medias (DM): 0.4 ± 9.0) frente a un deterioro en el grupo warfarina (DM: -0.2 ± 8.5); $p = 0.002$. No se detectaron diferencias significativas en cuanto a la función mental (DM: 0.0 ± 10.3 vs. DM: -0.9 ± 9.2 ; $p = 0.640$). En cuanto a las dimensiones de CVRS se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las dimensiones de funcionamiento físico (DM: 0.1 ± 11.7 vs. DM: -0.3 ± 10.9 ; $p = 0.001$) y limitación del rol físico (DM: 0.4 ± 10.0 vs. DM: -2.5 ± 10.1 ; $p = 0.002$). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas para las dimensiones de dolor (DM: -0.1 ± 11.6 vs. DM: -1.0 ± 10.4 ; $p = 0.567$), salud general (DM: 0.8 ± 8.8 vs. DM: -0.2 ± 9.7 ; $p=0.061$), vitalidad (DM: 0.2 ± 10.9 vs. DM: -1.4 ± 10.8 ; $p = 0.161$), funcionamiento social (DM: 0.5 ± 10.5 vs. DM: -1.6 ± 10.2 ; $p = 0.064$), limitación del rol emocional (DM: -0.3 ± 11.9 vs. DM: -1.8 ± 11.7 ; $p = 0.112$) y salud mental (DM: 0.0 ± 10.5 vs. DM: -0.9 ± 9.6 ; $p = 0.678$).

Se identificaron algunas limitaciones que deben ser tomadas en consideración para interpretar adecuadamente los resultados de este subestudio sobre calidad de vida. En primer lugar, no se reportaron las diferencias absolutas entre los grupos de intervención y control en las escalas de función física, mental ni en las dimensiones del SF-12, a pesar de presentarse los valores de p , lo que dificulta valorar la magnitud del efecto observado. La literatura sugiere que el umbral mínimo de cambio clínicamente relevante en pacientes FA-NV es de 3 a 5 puntos para las escalas de función física y mental del SF-12 (Essebag *et al.* 2020). Bajo este criterio, la diferencia observada en la escala de función física no alcanzó dicho umbral, por lo que no puede considerarse clínicamente significativa. En cuanto a las dimensiones específicas del SF-12, ante la falta de consenso sobre el umbral de relevancia clínica en esta población, se utilizó como

referencia el manual de métodos del IQWiG, que propone un umbral de 15% del rango de la escala (equivalente a 15 puntos en una escala de 0 a 100) como cambio perceptible y suficientemente relevante (IQWiG 2023). Ninguna de las diferencias observadas en las dimensiones de funcionamiento físico ni en las limitaciones por rol físico alcanzó este umbral, lo que limita su interpretación como efecto clínicamente relevante.

Por otro lado, aunque este análisis aporta información complementaria al ensayo principal al incorporar desenlaces percibidos directamente por los pacientes, solo el 77% de la muestra aleatorizada fue incluida en el análisis. Esta pérdida podría inducir sesgos si las características clínicas de los participantes excluidos difieren sistemáticamente de los incluidos. De hecho, se observó un desbalance basal en el historial de enfermedad arterial coronaria (39.6% en el grupo OPOAI vs. 49.5% en el grupo control), lo cual sugiere que la exclusión de pacientes sin datos del SF-12 podría haber afectado la validez de la aleatorización y, en consecuencia, la comparabilidad entre grupos. Asimismo, el carácter abierto del estudio y el uso de un cuestionario autoadministrado sin cegamiento introducen un riesgo considerable de sesgo de respuesta, ya que la percepción subjetiva del estado de salud podría haberse visto influida por el conocimiento del tratamiento recibido.

En conjunto, este subestudio sugiere que el OPOAI podría asociarse con mejoras modestas en la calidad de vida física autoinformada en la población de interés. No obstante, las limitaciones metodológicas, la baja magnitud del efecto y la falta de diferencias clínicamente relevantes indican que estos hallazgos deben ser interpretados con cautela y no permiten establecer conclusiones firmes sobre el impacto del dispositivo en la calidad de vida en esta población.

El estudio de Reddy *et al.* (Reddy *et al.* 2014) corresponde a un análisis de seguimiento del ECA PROTECT AF, con un seguimiento promedio de 3.8 años. La media de seguimiento acumulado alcanzó 2,621 pacientes-año. En relación al desenlace compuesto de eficacia (ACV, embolismo sistémico y muerte cardiovascular o inexplicada) presentó una tasa de 2.3 eventos por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, frente a 3.8 eventos por 100 pacientes-año en el grupo warfarina. La RTI fue 0.60 (ICr 95%: 0.41-1.05), cumpliéndose el criterio de no inferioridad preespecificado, con una probabilidad >99%, la probabilidad de superioridad fue de 96%. En cuanto a los desenlaces de eficacia priorizados para la presente ETS, se identificó que la tasa de mortalidad por cualquier causa fue de 3.2 eventos (ICr 95%: 2.5-4.2) por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, frente a 4.8 eventos (ICr 95%: 3.6-6.4) por 100 pacientes-año en el grupo warfarina, no se reporta RTI, ni probabilidades posteriores, en su lugar se reporta un HR de 0.66 (IC 95%: 0.45-0.98; $p=0.040$). Se reportó que la tasa de muerte cardiovascular o inexplicada fue de 1.0 eventos (ICr 95%: 0.6-1.5) por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, frente a 2.4 eventos (ICr 95%: 1.4-3.4) por 100 pacientes-año en el grupo warfarina, con una RTI de 0.40 (ICr 95%: 0.23-0.82) con una probabilidad posterior de no inferioridad >99% y superioridad de 99%. En cuanto a la mortalidad

cardiovascular se reportó estadísticamente un menor Hazard en el grupo OPOAI (HR: 0.40; IC 95%: 0.21-0.75; $p = 0.005$), no se reportaron estimaciones de probabilidad posterior para este desenlace. Asimismo, la tasa de ACV fue de 1.5 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI frente a 2.2 por 100 pacientes-año en el grupo warfarina (RTI: 0.68; ICr 95%: 0.42-1.37) con una probabilidad posterior de no inferioridad 99% y superioridad de 83%.

Respecto a la seguridad, el desenlace compuesto de eventos adversos relacionados con el procedimiento o sangrado excesivo fue más frecuente en el grupo OPOAI, con una tasa de 3.6 por 100 pacientes-año frente a 3.1 en el grupo warfarina, con una RTI de 1.17 (ICr 95%: 0.78-1.95), con una probabilidad posterior de no inferioridad del 98% y de superioridad del 20%. En relación a eventos tromboembólicos, se reportaron tasas de ACV isquémico de 1.4 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI frente a 1.1 por 100 pacientes-año en el grupo warfarina (RTI: 1.26; ICr 95%: 0.72-3.28), con una probabilidad posterior de no inferioridad de 78% y superioridad de 15%. En cuanto al desenlace de hemorragias, se reportaron las tasas de ACV hemorrágico de 0.2 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI frente a 1.1 por 100 pacientes-año en el grupo warfarina (RTI: 0.215; ICr 95%: 0.03-0.49), con una probabilidad posterior de no inferioridad >99% y superioridad de 99%. Además, se reportó una tasa de embolismo sistémico de 0.2 por 100 pacientes-año en el grupo OPOAI, y, ningún evento en el grupo warfarina (probabilidad posterior de no inferioridad ni superioridad reportados). Con respecto a la tasa total de eventos adversos individuales que conformaron el desenlace compuesto de seguridad, se reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de warfarina para las tasas de efusión pericárdica (4.8% vs. 0%; $p < 0.001^{24}$), y a favor de OPOAI para ACV hemorrágico (0.6% vs. 3.7%; $p = 0.030^{25}$). No se detectaron diferencias en las tasas de ACV isquémico relacionado con el procedimiento (1.3% vs. 0%; $p = 0.070^{26}$), embolización del dispositivo (0.6% vs. 0%; $p = 0.210^{27}$), y sangrado severo (4.8% vs. 7.4%; $p = 0.150^{28}$).

El análisis de seguimiento del estudio PROTECT AF aporta evidencia adicional relevante sobre la eficacia y seguridad a largo plazo del OPOAI, particularmente al permitir una mayor acumulación de eventos de relevancia. No obstante, se identifican algunas decisiones metodológicas que deben ser interpretadas con cautela. En esta publicación se presenta por primera vez la mortalidad cardiovascular como desenlace independiente, sin que se justifique este cambio respecto a informes previos que la incluían solo como parte del compuesto primario. Esta modificación selectiva en los desenlaces podría estar motivada por la obtención de significancia estadística (p-hacking), especialmente considerando que no se reportaron probabilidades posteriores para este desenlace, a diferencia de otros. Asimismo, aunque se utilizaron estimaciones

²⁴ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: tabi 22 441\0 244, chi exp

²⁵ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: tabi 3 460\ 9 235, chi exp

²⁶ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: tabi 6 457\ 0 244, chi exp

²⁷ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: tabi 3 460\ 0 244, chi exp

²⁸ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: tabi 22 441\ 18 226, chi exp

bayesianas para varios desenlaces, en el caso de la mortalidad por cualquier causa se optó por reportar un Hazard ratio (HR: 0.66; IC 95%: 0.45-0.98) en lugar de la RTI y su probabilidad posterior, lo que resulta inconsistente con el enfoque analítico adoptado previamente y limita la comparabilidad con otros resultados del mismo estudio. Esta falta de uniformidad en la presentación de los resultados puede sugerir un sesgo de reporte selectivo.

En relación a la seguridad, el OPOAI mostró tasas mayores de eventos adversos relacionados con el procedimiento o sangrado mayor, y no alcanzó superioridad estadística en estos desenlaces. Además, el hallazgo de una mayor tasa de ACV isquémico en el grupo OPOAI, aunque no estadísticamente significativo, plantea interrogantes sobre la consistencia del beneficio observado para un desenlace primario compuesto cuya composición se ha criticado anteriormente en el presente análisis. Por otro lado, la reducción significativa en ACV hemorrágico favorece al OPOAI y representa un punto fuerte del dispositivo frente a warfarina, aunque debe sopesarse frente al riesgo periprocedimiento observado. A pesar de que la adjudicación de eventos fue realizada por un comité independiente, el estudio mantuvo su diseño abierto, lo que podría influir en la clasificación de eventos como la muerte inexplicada o en la notificación de eventos adversos.

En conjunto, el seguimiento del PROTECT AF refuerza parcialmente la evidencia de no inferioridad del OPOAI frente a warfarina en términos de eficacia, pero no resuelve las limitaciones metodológicas del diseño inicial. La interpretación de los beneficios debe considerar que algunos de los desenlaces presentados se modificaron respecto a publicaciones anteriores, sin explicación explícita, y que los beneficios en eficacia se contraponen a un perfil de seguridad que requiere valoración cuidadosa, especialmente en contextos clínicos de alto riesgo de mortalidad como la población de interés para la presente ETS.

PREVAIL

El estudio PREVAIL (Holmes et al. 2014) fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia OPOAI en comparación con la anticoagulación con warfarina en pacientes con FA-NV. Fueron elegibles pacientes con puntuación CHADS₂ ≥ 2 o CHADS₂ = 1 más un factor adicional de riesgo como edad ≥ 75 años, fracción de eyección entre 30% y <35%, edad de 65 a 74 años y presencia de diabetes o enfermedad coronaria, y edad ≥ 65 años con falla cardíaca congestiva. Se asignaron aleatoriamente 407 pacientes en una proporción 2:1 al grupo OPOAI (n = 269) o al grupo control con warfarina (n = 138). El seguimiento mínimo fue de 6 meses, con un seguimiento medio de 11.8 ± 5.8 meses. Los desenlaces primarios fueron tres: uno de eficacia compuesto (ACV, embolia sistémica y muerte cardiovascular/inexplicada), uno de eficacia isquémica tardía (ACV isquémico o embolia sistémica posterior a 7 días de la aleatorización), y uno de seguridad temprana (muerte por cualquier causa, ACV isquémico, embolismo sistémico, o eventos relacionados con

el procedimiento o dispositivo que requirieron cirugía cardiovascular abierta o intervención endovascular mayor, como el tratamiento quirúrgico de un pseudoaneurisma entre la aleatorización y los 7 días del procedimiento o durante la hospitalización índice). El protocolo terapéutico en el grupo intervención incluyó la implantación del OPOAI, seguido de warfarina y aspirina (81 mg) durante 45 días. Tras este período, si la ecocardiografía transesofágica a los 45 días confirmaba un cierre adecuado de la orejuela (flujo peridispositivo residual <5mm de ancho y ausencia de trombo visible en el dispositivo), se suspendía la warfarina. A partir de ese momento, los pacientes recibían clopidogrel (75 mg) y aspirina (81 a 325 mg) hasta el seguimiento de los 6 meses, tras lo cual se suspendía el clopidogrel y se continuaba solo con aspirina indefinidamente. Los pacientes del grupo control recibieron warfarina durante toda la duración del estudio, con un objetivo de INR entre 2.0 y 3.0. Esta razón se monitoreó al menos cada dos semanas durante los primeros 6 meses y, posteriormente, al menos una vez al mes para evaluar la necesidad de ajustar la dosis. Las visitas de seguimiento se programaron a los 45 días, 6 meses, 9 meses y luego bianualmente. El análisis de datos siguió un enfoque de ITT.

Respecto a la eficacia, el desenlace primario compuesto ocurrió en el 6.4% del grupo OPOAI y en el 6.3% del grupo control a 18 meses, con un HR de 1.07 (ICr 95%: 0.57-1.89), sin alcanzar la no inferioridad según el umbral preestablecido de 1.75. En cuanto al desenlace de eficacia isquémica tardía (ACV isquémico o embolia sistémica luego de los primeros 7 días), el HR fue de 1.6 (ICr 95%: 0.5-4.2), y la DR fue 0.0053 (ICr 95%: -0.0190 a 0.0273), cumpliendo el criterio de no inferioridad de <0.0275 en el intervalo superior del ICr 95%. No se detectaron diferencias significativas en las tasas de ACV isquémico (1.9% vs. 0.7%; $p = 0.370^{29}$), ACV hemorrágico (0.4% vs. 0.0%; $p = 0.470^{30}$), muerte cardiovascular o inexplicada (1.3% vs. 0%; $p = 0.790^{31}$), y embolismo sistémico (1.3% vs. 0%; $p = 0.470^{32}$). En cuanto a la seguridad, los eventos relacionados al procedimiento dentro de los primeros 7 días se evaluaron solo en el grupo que recibió OPOAI, y, ocurrieron en 6 de 269 pacientes (2.2%; límite superior del ICr: 2.65%), cumpliendo con el objetivo de seguridad (límite superior del ICr unilateral 95% <2.67%)³³. Los eventos ocurridos fueron 2 embolizaciones de dispositivo, 1 fistula arteriovenosa, 1 perforación cardiaca, 1 efusión pericárdica con taponamiento cardíaco, y 1 sangrado severo que requirió transfusión.

Desde el punto de vista metodológico, el ensayo PREVAIL presenta limitaciones importantes que deben ser consideradas al interpretar sus resultados. En primer lugar,

²⁹ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: tabi 5 264\ 1 137, chi exp

³⁰ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: tabi 1 268\ 0 138, chi exp

³¹ Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: tabi 7 262\ 3 135, chi exp

³² Calculado en el software Stata v19.0 con el comando: tabi 6 457\ 0 244, chi exp

³³ Se mencionó que el desenlace primario de seguridad solo fue evaluado en el grupo de intervención. Los ICr se calcularon mediante un modelo Bayesiano que utilizó como prior los resultados de los estudios PROTECT AF y CAP Registry. Se consideró que se alcanzaba el éxito para este desenlace si el porcentaje de pacientes que experimentaban alguno de los eventos era estadísticamente menor que el objetivo de desempeño, definido como 2.67%, y si el límite superior del intervalo de credibilidad (ICr) unilateral del 95% era inferior a dicho objetivo.

el estudio utilizó un diseño de no inferioridad, pero no se alcanzó el umbral preespecificado para el desenlace primario compuesto, por lo que no se puede concluir que el OPOAI sea no inferior a warfarina para este desenlace. Además, la no inferioridad observada para el desenlace de eficacia isquémica tardía fue *borderline*, con un límite superior del ICr (0.0273) apenas por debajo del umbral de no inferioridad preestablecido (0.0275), lo que introduce incertidumbre sobre la robustez del hallazgo. De forma similar, el desenlace primario de seguridad presentó un límite superior del ICr de 2.65%, apenas inferior al objetivo de desempeño de 2.67%, lo cual sugiere un cumplimiento ajustado del criterio estadístico más que una diferencia clínicamente significativa. Cabe señalar que ninguno de los márgenes de no inferioridad utilizados en el estudio fue justificado clínicamente o estadísticamente, lo que limita aún más la validez de las conclusiones y refuerza la necesidad de una interpretación cautelosa.

Un aspecto crítico adicional es el uso de análisis bayesiano con información previa (priors) proveniente del estudio PROTECT AF. Aunque esta estrategia permite aprovechar información acumulada, puede introducir sesgos si existen diferencias relevantes entre los estudios. En PREVAIL, los participantes eran significativamente mayores y con mayor riesgo tromboembólico (CHADS₂ promedio de 2.6 vs. 2.2 en PROTECT AF; $p < 0.001$), lo que sugiere una población más vulnerable. En este contexto, la utilización de priors derivados de una cohorte más joven y de menor riesgo puede haber conducido a una subestimación del riesgo en PREVAIL, afectando así la interpretación de las probabilidades posteriores obtenidas. La falta de transparencia en la decisión de reportar algunos desenlaces bajo un enfoque bayesiano y otros solo con estadística frecuentista, como la mortalidad cardiovascular, reportada como tasas sin análisis de probabilidad posterior, también reduce la coherencia del análisis y plantea dudas metodológicas sobre la consistencia de los criterios estadísticos utilizados.

Por último, los participantes y los clínicos no estuvieron cegados a la asignación del tratamiento. Esta falta de cegamiento es una limitación común en los ensayos de dispositivos, ya que es difícil de implementar. Aunque se realizó un análisis por "intención de tratar" para mitigar el impacto de las desviaciones (por ejemplo, pacientes asignados al dispositivo que no lo recibieron), la ausencia de cegamiento podría influir en el comportamiento de los pacientes (por ejemplo, la adherencia a la medicación) o de los clínicos, o en la detección o notificación de ciertos eventos, especialmente aquellos más subjetivos como la muerte "inexplicada". Asimismo, el estudio incluyó múltiples desenlaces compuestos, lo cual puede ocultar resultados relevantes en los desenlaces individuales, ACV isquémico o la muerte cardiovascular, que no alcanzaron significancia estadística por separado. Además, el análisis de seguridad se realizó únicamente en el grupo intervención, sin una comparación directa con el grupo control, lo que impide establecer conclusiones firmes sobre la superioridad o equivalencia en términos de seguridad. Cabe destacar que los eventos ocurridos fueron de severidad considerable, incluyendo embolizaciones del dispositivo, fístula arteriovenosa, perforación cardíaca, una efusión pericárdica con taponamiento cardíaco y un episodio

de sangrado severo que requirió transfusión. Estos hallazgos sugieren que, aunque el oclisor percutáneo podría ofrecer beneficios en determinados contextos clínicos, su perfil de seguridad no es neutro, y la posibilidad de eventos adversos graves debe ser cuidadosamente considerada.

En ese sentido los resultados de eficacia y seguridad de PREVAIL deben ser tomados con precaución debido a las diferentes limitaciones metodológicas identificadas. La decisión de incorporar el OPOAI en un sistema público de salud con recursos escasos requeriría una justificación clara de su valor en relación con las opciones farmacológicas disponibles. Con todo esto, si bien el OPOAI mostró no inferioridad a warfarina para prevenir eventos de eficacia isquémica tardía, se debe tener en cuenta la posibilidad de eventos adversos severos asociados al uso de la tecnología. Además, se requiere contar con evidencia de la eficacia y seguridad de esta tecnología frente a otras opciones terapéuticas como los DOACs, también utilizados en EsSalud para la población de interés.

PRAGUE-17

El ECA PRAGUE-17 (Osmancik et al. 2020) fue un estudio multicéntrico, abierto y con diseño de no inferioridad, cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad del OPOAI frente al tratamiento con DOACs en pacientes con FA-NV con alto riesgo tanto tromboembólico como hemorrágico. Los criterios de selección incluyeron pacientes con antecedentes de hemorragia que requirió intervención u hospitalización, antecedentes de un evento cardioembólico mientras estaban anticoagulados, un perfil de riesgo moderado o alto, definido por una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 y HAS-BLED ≥ 2 . La edad media fue de 73.3 años, y el 47.8% tenía antecedentes de un evento hemorrágico previo. Se excluyeron pacientes con prótesis valvular mecánica, estenosis mitral, comorbilidades distintas a la FA que requirieran anticoagulación (como trombosis venosa profunda o embolia pulmonar activa), foramen oval permeable con aneurisma del septo interauricular de gran tamaño, ateroma aórtico móvil, aterosclerosis carotídea sintomática, sangrado clínicamente significativo o evento cardioembólico en los 30 días previos, aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min, y presencia de trombo en la orejuela o en la aurícula izquierda detectado por ecocardiografía transesofágica (este último criterio aplicable solo al grupo de cierre percutáneo). El seguimiento tuvo una mediana de 20.8 meses. El análisis principal se realizó bajo el enfoque de intención modificada de tratar (mITT) incluyendo a todos los pacientes aleatorizados que no presentaban trombo en la orejuela izquierda según la ecocardiografía transesofágica en el grupo intervención o que retiraron su consentimiento para participar del estudio (201 de los 213 inicialmente aleatorizados en el grupo OPOAI 7 debido a retiro de consentimiento y 5 debido a trombo en la orejuela izquierda, 201 de los 202 originalmente aleatorizados, 1 excluido debido a retiro del consentimiento).

Se incluyeron 402 pacientes asignados aleatoriamente mediante un sistema computarizado en proporción 1:1 al grupo intervención (OPOAI, n = 201) o al grupo control (DOAC, n = 201). Se mencionó que se hizo lo mejor posible para que los

miembros del comité de evaluación de desenlaces estuvieran cegados a la aleatorización; sin embargo, no es algo para lo que el estudio asegure cumplimiento, ni se mencionaron las medidas aplicadas para lograrlo. El grupo OPOAI fue tratado con un régimen de aspirina (100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) por tres meses. Si la ecocardiografía transesofágica no mostraba trombos relacionados con el dispositivo ni fugas ≥ 5 mm, se suspendía el clopidogrel y se continuaba con aspirina de forma indefinida. No obstante, el régimen antitrombótico posterior al implante podía individualizarse según las características del paciente y el tipo de dispositivo, quedando finalmente a criterio del médico tratante. En pacientes con alto riesgo de sangrado, se permitía acortar el tratamiento antiplaquetario dual (DAPT, por sus siglas en inglés) a seis semanas. En cambio, para pacientes con riesgo trombótico muy elevado, se podían emplear esquemas alternativos como reemplazar el DAPT por anticoagulantes orales directos (DOACs) durante tres meses o administrar DOACs por seis semanas seguidas de DAPT por otras seis semanas. En el grupo control, los pacientes recibieron DOAC según prescripción clínica, con predominio del uso de apixabán, aunque también pudieron recibir rivaroxabán o dabigatran. En ambos grupos, el seguimiento ambulatorio se realizó a las 6 semanas, y a los 3, 6, 9 y 12 meses, continuando luego cada 6 meses. El seguimiento mínimo para el último paciente incluido fue de seis meses. El desenlace primario fue un compuesto que integró aspectos de eficacia y seguridad, incluyendo: 1) ACV (isquémico o hemorrágico) o AIT, 2) embolia sistémica, 3) sangrado clínicamente significativo³⁴, 4) muerte cardiovascular, y 5) complicaciones relevantes relacionadas con el procedimiento o el dispositivo. Las complicaciones incluyeron efusión pericárdica que requirió drenaje, pericardiocentesis o cirugía, cardioembolismo, sangrado periprocedimiento que necesitó revisión quirúrgica o transfusión, embolización del dispositivo, trombo relacionado con el dispositivo acompañado de cardioembolismo, u otras complicaciones según lo determinado por el operador y el comité de evaluación de desenlaces clínicos. Como desenlaces secundarios se consideraron los componentes individuales del desenlace primario.

En cuanto a los resultados, el desenlace primario compuesto ocurrió en 13.42% de los pacientes del grupo DOAC y en 10.99% del grupo OPOAI por año, con un sub-hazard ratio (sHR) de 0.84 (IC 95%: 0.53-1.31; $p = 0.440$). La prueba de no inferioridad fue satisfactoria (p de no inferioridad = 0.004), demostrando que el OPOAI no fue inferior a los DOACs en el desenlace compuesto. En cuanto a los desenlaces individuales evaluados de eficacia no se detectaron diferencias significativas en cuanto a la muerte cardiovascular (sHR: 0.75; IC 95%: 0.34-1.62), ni para mortalidad no cardiovascular (sHR: 1.16; IC 95%: 0.42-3.18) o por cualquier causa (sHR: 0.88; IC 95%: 0.48-1.63).

³⁴ El sangrado clínicamente significativo se definió como un desenlace compuesto que incluyó sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante, conforme a los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, por sus siglas en inglés). El sangrado mayor se caracterizó por una disminución de hemoglobina ≥ 2.0 g/dl en 24 horas, necesidad de transfusión de al menos 2 unidades de glóbulos rojos, sangrado en sitios críticos (como intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdico, intramuscular con síndrome compartimental o retroperitoneal), o sangrado fatal. El sangrado mayor no clínicamente significativo se definió como aquel que requiere hospitalización o un procedimiento invasivo, pero que no cumple los criterios de sangrado mayor.

En relación con la seguridad, la incidencia de ACV o AIT fue similar: 2.57% por año con DOAC frente a 2.60% con OPOAI (sHR 1.00; IC 95%: 0.40-2.51). Tampoco se presentaron diferencias en relación a la tasa de ACV isquémico o AIT (sHR 1.13; IC 95%: 0.44-2.93). La tasa anual de sangrado clínicamente relevante fue 7.42% con DOAC y 5.50% con OPOAI (sHR: 0.81; IC 95%: 0.44-1.52). Nueve pacientes del grupo OPOAI (4.5%) presentaron complicaciones relacionadas al dispositivo, entre ellas dos eventos fatales, asimismo se presentó un evento de embolismo sistémico en el grupo DOACs. En cuanto a las complicaciones relacionadas con el dispositivo o procedimientos, se reportaron 4 en los primeros 7 días y 5 posterior a los 7 días de implantado el OPOAI, estos eventos fueron 2 efusiones pericárdicas, 1 embolización de dispositivo, 1 muerte relacionada con el dispositivo, 1 muerte relacionada con el procedimiento, 2 complicaciones vasculares y dos reintervenciones debido a complicaciones.

El estudio PRAGUE-17 presenta varias limitaciones metodológicas que deben considerarse cuidadosamente al interpretar sus hallazgos. En primer lugar, el diseño abierto expone al ensayo a sesgos de desempeño y detección, ya que tanto los participantes como los investigadores conocían la asignación del tratamiento. Esta ausencia de cegamiento podría influir en la adherencia terapéutica, la notificación y registro de eventos adversos y las decisiones clínicas durante el seguimiento. Aunque se intentó mantener el cegamiento del comité de eventos, el riesgo de sesgo residual no puede descartarse. Se mencionó que se hizo “lo mejor posible” para mantener a los miembros del comité de evaluación de desenlaces cegados a la aleatorización; sin embargo, esta afirmación carece de una descripción concreta sobre las medidas implementadas para lograrlo, lo que debilita la confianza en la rigurosidad del proceso de adjudicación y añade incertidumbre sobre la imparcialidad en la evaluación de los eventos clínicos. Otra de las principales debilidades del estudio es la elección de un desenlace primario compuesto que integra eventos de naturaleza fisiopatológica y clínica heterogénea, AVC (isquémico o hemorrágico), embolia sistémica, sangrado clínicamente significativo, muerte cardiovascular y complicaciones procedurales relacionadas con el OPOAI. Esta combinación de eventos de eficacia y seguridad, junto con complicaciones técnicas, puede diluir o enmascarar diferencias significativas entre grupos en los desenlaces individuales. Por ejemplo, una reducción de sangrados podría neutralizarse con un aumento en eventos tromboembólicos, generando una aparente equivalencia sin reflejar adecuadamente el impacto clínico diferencial de cada intervención. En el estudio, ninguna de las comparaciones individuales alcanzó significancia estadística, lo que refuerza la necesidad de evaluar con precaución la conclusión de no inferioridad basada solo en un desenlace agregado.

Además, se identificó una diferencia importante en los criterios de selección de los participantes del estudio, pues la presencia de trombo en la orejuela izquierda fue un criterio de exclusión únicamente en el grupo OPOAI. Esta diferencia metodológica puede introducir un sesgo de selección relevante, al excluir del grupo intervención a pacientes con mayor riesgo trombótico basal que sí pudieron ser asignados al grupo

DOAC. Esta situación podría haber influido en la ocurrencia posterior de eventos como ACV isquémico o embolia sistémica, subestimando el riesgo en el grupo OPOAI y afectando la validez de la comparación. Esta situación podría afectar la comparabilidad directa de los resultados y conducir a una sobreestimación del beneficio del OPOAI o una subestimación de la eficacia de los DOACs, ya que los eventos posteriores podrían estar más influenciados por el riesgo basal no homogéneo que por el efecto propio de la intervención. En línea con ello, el análisis principal bajo un enfoque de mITT no incluyó a 12 pacientes en el brazo OPOAI (7 por retiro de consentimiento y 5 por trombo en orejuela) frente a un solo paciente en el brazo DOAC, lo que pudo reducir el balance inicial generado por la aleatorización y pudo contribuir a una pérdida de comparabilidad entre grupos, con el riesgo de sobreestimar el beneficio del OPOAI o subestimar la eficacia de los DOACs. Cabe señalar que un análisis por ITT puro, incluyendo a todos los pacientes originalmente aleatorizados, habría preservado la aleatorización y probablemente ofrecido una estimación más conservadora, ya que la inclusión de pacientes con mayor riesgo trombótico en el grupo OPOAI podría haber desplazado los resultados hacia una menor eficacia relativa del dispositivo y dificultado el cumplimiento del margen de no inferioridad.

Según el ensayo, la selección del margen de no inferioridad de 5%, equivalente a un HR de 1.469, se basó en recomendaciones regulatorias de la FDA para comparaciones con tasas de evento bajas, sin embargo, este proceder presenta algunos puntos que deben analizarse con cautela. Por un lado, los autores reconocen que la estimación del margen es compleja debido a la ausencia de ensayos que comparen DOACs contra placebo, lo cual impide calcular directamente un efecto mínimo esperado. En este contexto, optan por un margen que consideran alineado o incluso más estricto que el recomendado por la FDA (que sugiere un OR de hasta 1.67 cuando la tasa de eventos del grupo control es menor al 20%). Sin embargo, hay aspectos críticos a considerar. Primero, la traducción de un margen de no inferioridad basado en odds ratio (OR) a uno basado en Hazard ratio (HR) no es directa ni intercambiable. Segundo, la elección de 1.469 como margen implica aceptar hasta un 46.9% de incremento en el riesgo del desenlace primario, lo cual podría no ser clínicamente aceptable si los desenlaces son graves (por ejemplo, ACV o muerte cardiovascular).

El tratamiento postimplante en el grupo OPOAI también añade complejidad a la interpretación. Aunque se permitió individualizar el régimen antitrombótico según el perfil del paciente, en la práctica esto genera heterogeneidad en la exposición y dificulta atribuir efectos directamente al dispositivo. El uso predominante de apixabán en el grupo control podría reflejar la práctica clínica real, pero añade variabilidad al comparador. Con todo esto, el balance riesgo-beneficio del OPOAI debe valorarse con especial atención. Si bien el estudio sugiere que esta tecnología es no inferior a los DOACs en un desenlace compuesto amplio, esta conclusión se basa en un conjunto de eventos con magnitudes de impacto clínico muy diversas y sin beneficios claros en los componentes individuales más relevantes, como ACV o muerte cardiovascular. Por otro lado, aunque las complicaciones procedurales fueron poco frecuentes, incluyeron eventos graves e

incluso letales, lo que plantea serias preocupaciones sobre el perfil de seguridad del OPOAI y subraya la necesidad de una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio antes de su implementación en la práctica clínica. Con esto, la incorporación del OPOAI en un sistema público de salud con recursos limitados requiere de evidencia de mejor calidad metodológica para poder concluir sobre algún beneficio adicional de esta tecnología. Dada la falta de superioridad demostrada en desenlaces individuales y los riesgos inherentes al procedimiento, su adopción debería considerarse con precaución.

En el seguimiento a cuatro años del ensayo PRAGUE-17 (Osmancik et al. 2022), se presentan resultados tras una mediana de seguimiento de 3.5 años (1,354 persona-años). La incidencia del desenlace primario compuesto fue de 8.6 eventos por 100 persona-años en el grupo OPOAI y de 11.9 por 100 persona-años en el grupo DOACs (sHR: 0.81; IC 95%: 0.56-1.18; $p = 0.270$; p de no inferioridad = 0.006). En cuanto a los desenlaces individuales evaluados de eficacia no se detectaron diferencias significativas en cuanto a la muerte cardiovascular (sHR: 0.68; IC 95%: 0.39-1.20), ni para mortalidad no cardiovascular (sHR: 0.99; IC 95%: 0.55-1.77) o por cualquier causa (sHR: 0.81; IC 95%: 0.54-1.22). En relación con la seguridad, la incidencia de ACV o AIT fue similar: 2.65% por año con DOAC frente a 2.37% con OPOAI (sHR 1.14; IC 95%: 0.56-2.30). La tasa anual de sangrado clínicamente relevante fue 5.89% con DOAC y 4.30% con OPOAI (sHR: 0.75; IC 95%: 0.44-1.27). Nueve pacientes del grupo OPOAI (4.5%) presentaron complicaciones relacionadas al dispositivo, asimismo se presentó un evento de embolismo sistémico en el grupo DOACs.

El artículo de seguimiento del estudio PRAGUE-17 mantiene las principales limitaciones metodológicas del ensayo original. Adicionalmente, el estudio no fue diseñado ni potenciado para detectar diferencias significativas en los desenlaces individuales, lo que restringe la interpretación clínica de resultados específicos como el ACV isquémico o la mortalidad cardiovascular. Asimismo, a diferencia de la publicación inicial, en esta actualización no se reportan los resultados específicos de ACV isquémico o AIT, sin que se justifique la omisión, lo cual limita la transparencia del análisis y podría sugerir un sesgo de reporte, es decir, la posibilidad de que los desenlaces menos favorables hayan sido deliberadamente excluidos o minimizados. Por otro lado, varios autores del estudio han declarado haber recibido honorarios, consultorías o apoyo financiero de compañías vinculadas con la fabricación y comercialización de dispositivos OPOAI, lo que introduce un potencial conflicto de interés que debe considerarse al interpretar los hallazgos. Finalmente, dado que todos los participantes provinieron de centros en la República Checa, la aplicabilidad externa de los resultados podría estar limitada en contextos sanitarios distintos, como el sistema público de salud peruano, donde existen diferencias sustantivas en la infraestructura, las prácticas clínicas y el acceso a tecnologías médicas avanzadas. Con todo esto, el estudio PRAGUE-17 establece la no inferioridad de OPOAI frente a DOACs, para un desenlace compuesto de eficacia y seguridad, pero, no logra superioridad en ningún desenlace de relevancia para la población de interés, asimismo, se mantienen las preocupaciones con respecto a la seguridad de la tecnología.

En cuanto al subanálisis incluido del ECA PRAGUE-17 (Branny et al. 2023), este tuvo por objetivo evaluar comparativamente la incidencia de sangrado no procedimental en pacientes con FA-NV tratados con OPOAI frente a DOACs. El análisis incluyó a los 402 pacientes originalmente aleatorizados (201 por grupo), con una mediana de seguimiento de 3.5 años. Los desenlaces hemorrágicos se clasificaron según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, por sus siglas en inglés), incluyendo sangrados mayores y sangrados no mayores clínicamente relevantes, distinguiéndose aquellas atribuibles al procedimiento o al dispositivo. Esta subevaluación buscó específicamente comparar la incidencia de eventos de sangrado no relacionados con el procedimiento en ambos brazos del estudio.

Durante el seguimiento, se reportaron 69 eventos hemorrágicos en 56 pacientes. En el análisis mITT, 29 eventos ocurrieron en 24 pacientes del grupo OPOAI (4.30 por 100 persona-años) y 40 eventos en 32 pacientes del grupo DOAC (5.89 por 100 persona-años), sin diferencia estadísticamente significativa (sHR: 0.75; IC 95%: 0.44-1.27; $p = 0.280$). Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los sangrados mayores (sHR: 0.86; IC 95%: 0.44-1.66; $p = 0.650$) y menores (sHR: 0.62; IC 95%: 0.28-1.36; $p = 0.230$) en general. Al excluir eventos procedimentales, el OPOAI mostró una menor tasa estadísticamente significativa de sangrado no relacionada al dispositivo comparado con DOACs (3.41 vs. 5.89 por 100 persona-años; sHR: 0.55; IC 95%: 0.31-0.97; $p = 0.039$), estas diferencias no se identificaron al comparar estas tasas entre los sangrados mayores (sHR: 0.69; IC 95%: 0.34-1.39; $p = 0.300$) y menores no relacionadas con el dispositivo (sHR: 0.43; IC 95%: 0.18-1.03; $p = 0.060$).

La interpretación de este estudio debe realizarse con cautela debido a varias limitaciones. En primer lugar, el estudio analiza múltiples desenlaces hemorrágicos en configuraciones distintas, sangrado total, mayores, menores, relacionados o no con el dispositivo, sin establecer una hipótesis primaria claramente predefinida para esta subevaluación. Esta estrategia aumenta el riesgo de error tipo I, ya que la probabilidad de obtener al menos un resultado estadísticamente significativo por azar se incrementa con el número de comparaciones realizadas. De hecho, solo uno de los contrastes realizados alcanzó significancia estadística (menor tasa de sangrado no relacionada con el dispositivo en el grupo OPOAI; $p = 0.039$), mientras que el resto de comparaciones, incluyendo los sangrados mayores y clínicamente relevantes, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Esta situación sugiere que el hallazgo puntual podría reflejar una señal espuria más que un efecto robusto del tratamiento, especialmente al no haberse aplicado ajustes por comparaciones múltiples. Al respecto, si realizamos una corrección de Bonferroni solo para las seis pruebas de hipótesis presentadas en el presente análisis del estudio, el nuevo alfa sería de 0.008, con lo cual la diferencia detectada para la tasa de sangrado no relacionada con el dispositivo dejaría de ser estadísticamente significativa. Para valorar adecuadamente el balance riesgo-beneficio del OPOAI, se requiere evidencia confirmatoria con análisis preespecificados, adecuadamente ajustados y con poder estadístico suficiente para detectar diferencias clínicamente significativas en eventos hemorrágicos relevantes.

A partir del análisis crítico de la evidencia revisada en la presente ETS, se destacan los siguientes aspectos clave. La recomendación 6.5.1 de la guía ACC/AHA/HRS (Joglar et al. 2024) propone que, en pacientes con FA-NV con alto riesgo tromboembólico y hemorrágico que son candidatos a anticoagulación, el uso del OPOAI puede considerarse como alternativa razonable a los ACO, reconociendo que la evidencia que respalda a estos últimos es más sólida. Esta recomendación fue clasificada como Clase IIb (débil) con un nivel de evidencia B-R, y se fundamenta principalmente en los estudios PROTECT AF y PREVAIL, así como en un MA individualizado de ambos ensayos y el estudio PRAGUE-17. Si bien la GPC cumple rigurosamente con los criterios metodológicos y de independencia editorial establecidos por AGREE II, la recomendación sobre OPOAI debe interpretarse con cautela en el contexto de EsSalud. Esto se debe principalmente a la calidad moderada de la evidencia evaluada, y la ausencia de superioridad en desenlaces críticos como mortalidad o ACV. El hecho de que la tecnología solo pueda ser considerada como una opción razonable, frente a una alternativa respaldada por evidencia robusta, refuerza la necesidad de prudencia. Por ello, esta recomendación no constituye por sí sola una justificación suficiente para la incorporación de OPOAI en el contexto de EsSalud.

La ETS elaborada por Health Quality Ontario (2017) (Health Quality Ontario 2017) concluye que el OPOAI podría tener potencial utilidad en pacientes con contraindicación absoluta a los ACO, pero no recomienda su uso rutinario en la población general con FA-NV. La comparación con DOACs se realizó mediante un MA en red, en ausencia de ECA directos. Sin embargo, esta ETS tiene limitaciones importantes para su aplicación en EsSalud: no aborda directamente la comparación entre OPOAI y warfarina, como exige la PICO de la presente ETS³⁵; la evidencia de eficacia se deriva de comparaciones indirectas con supuestos metodológicos aparentemente no verificados en la publicación de HQO; y los análisis económicos fueron extrapolados de contextos de altos ingresos, lo que disminuye su transferibilidad al entorno peruano. Por tanto, si bien el informe de HQO aporta elementos relevantes, su utilidad para apoyar decisiones de cobertura en EsSalud es limitada y requiere ser complementada con evaluaciones más contextualizadas. Sumado a ello, la conclusión de uso de OPOAI de esta agencia de ETS no tiene alcance a la población objetivo de la presente evaluación que se centra en pacientes elegibles para ACO.

La RS con MA de Briceño *et al.* (2015) (Briceno et al. 2015) evaluó comparativamente el OPOAI frente a warfarina a partir de dos ECA (PROTECT AF y PREVAIL), concluyendo que no hubo diferencias estadísticamente significativas en eficacia, aunque sí se observó un mayor riesgo de eventos adversos relacionados al procedimiento en el grupo OPOAI. Sin embargo, el análisis combinó los eventos acumulados y el número de pacientes aleatorizados hasta un punto fijo de seguimiento,

³⁵ La PICO que guio la presente evaluación tiene como comparador a los ACO en general, que pueden incluir antagonistas de la vitamina K, como warfarina, o, DOACs.

sin tomar en cuenta el tiempo real que cada participante contribuyó al estudio. Esta omisión impide ajustar por la censura y la duración variable del seguimiento entre sujetos, lo que puede distorsionar la estimación del riesgo. En contextos donde los ensayos reportan tasas por 100 pacientes-año, el uso de medidas HR o RTI sería más apropiado para reflejar adecuadamente las diferencias entre grupos. Por su parte, el MA de Reddy *et al.* (2017) (Reddy *et al.* 2017) mostró reducciones significativas de mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular o inexplicada, ACV hemorrágico, ACV incapacitante y sangrado severo no relacionado al procedimiento en el grupo tratado con OPOAI. Estos hallazgos, si bien clínicamente relevantes, deben interpretarse con cautela debido a la ausencia de ajustes por comparaciones múltiples y a intervalos de confianza cercanos a la nulidad, lo que refleja incertidumbre en la magnitud real del efecto. Al respecto, luego de la corrección del alfa mediante el método de Bonferroni, las únicas diferencias estadísticamente significativas que se mantuvieron fueron para ACV hemorrágico, y sangrado severo no relacionado al procedimiento.

En conjunto, mientras que el MA de Reddy *et al.* (2017) aporta resultados favorables para el OPOAI en algunos desenlaces de seguridad como ACV hemorrágico y sangrado severo no relacionado al procedimiento, la RS con MA de Briceño *et al.* (2015) no mostró beneficios significativos en eficacia y reportó un mayor riesgo de eventos adversos con el OPOAI. Por tanto, el valor de esta evidencia para sustentar una decisión de incorporación institucional en EsSalud es limitado, especialmente considerando el alto costo del dispositivo, la incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio de OPOAI sobre desenlaces de eficacia crítica como ACV isquémico y mortalidad, el alto riesgo de eventos adversos asociados, y la ausencia de comparaciones directas con DOACs.

Con respecto a la evidencia proveniente de ECA sobre la eficacia y seguridad del OPOAI en comparación con ACO en pacientes con FA-NV elegibles a anticoagulación esta presenta resultados heterogéneos y no concluyentes. En relación a la comparación con warfarina, para el desenlace compuesto de eficacia (ACV, embolia sistémica o muerte cardiovascular/inexplicada), los análisis del estudio PROTECT AF a 1.5, 2.3 y 3.8 años mostraron consistentemente la no inferioridad del OPOAI frente a warfarina, mostrando únicamente superioridad a los 3.8 años; sin embargo, PREVAIL no confirmó estos hallazgos ni en su análisis a 1 año ni a 5 años, lo que introduce inconsistencia. Esta contradicción se refleja también en el MA de pacientes individuales de Reddy *et al.* (2017), que no encontró diferencias significativas para este desenlace a los 5 años de seguimiento. Por su parte, para la comparación con warfarina, el ensayo PRAGUE-17 evaluó un desenlace compuesto que integró tanto eventos de eficacia como de seguridad, incluyendo ACV (isquémico o hemorrágico), AIT, embolia sistémica, sangrado clínicamente significativo, muerte cardiovascular y complicaciones relevantes relacionadas con el procedimiento o el dispositivo. En ambos puntos de seguimiento (1.5 y 3.5 años), se demostró que el OPOAI no fue inferior a los DOACs en este desenlace combinado, aunque no se observó superioridad. Estos resultados sugieren que, en términos globales principalmente eficacia y seguridad según los desenlaces

compuestos planteados por los principales ECA que evaluaron esta comparación, el OPOAI ofrecería un rendimiento comparable al de los DOACs en pacientes con FA-NV de alto riesgo.

Con esto, la evidencia disponible proveniente de ECA sobre la eficacia y seguridad del OPOAI frente a ACO en pacientes con FA-NV elegibles a anticoagulación presenta resultados heterogéneos y no concluyentes, particularmente en relación con los desenlaces compuestos que fueron parte central del diseño de estos estudios. Si bien algunos ensayos mostraron no inferioridad del OPOAI frente a warfarina o DOACs en estos desenlaces combinados, la utilidad de tales hallazgos para la toma de decisiones en EsSalud es limitada, debido a las limitaciones metodológicas implicadas, especialmente la inclusión de eventos con diferente nivel de severidad y relevancia clínica dentro de un mismo desenlace compuesto, lo cual dificulta una interpretación clara y orientada a la magnitud real del beneficio clínico.

En términos de mortalidad por cualquier causa, los resultados de PROTECT AF a largo plazo (3.8 años) mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor del OPOAI; sin embargo, esta diferencia solo fue observada en ese análisis específico, ya que los seguimientos previos del mismo estudio (1.5 y 2.3 años) así como los resultados del ECA PRAGUE-17 (1.5 y 3.5 años), no replicaron dicha asociación ni mostraron beneficios consistentes en este desenlace. El MA de Reddy *et al.* (2017) (5 años) también mostró una reducción significativa en este desenlace, pero el efecto fue *borderline* y perdió significancia con el ajuste de alfa. Por su parte el MA de Briceno *et al.* (1.5 años), tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas.

En términos de mortalidad cardiovascular o inexplicada, los resultados del estudio PROTECT AF mostraron consistentemente reducciones significativas a favor del OPOAI en los seguimientos a 1.5, 2.3 y 3.8 años, con probabilidades posteriores de no inferioridad y superioridad superiores al 99 %. Sin embargo, este hallazgo no fue replicado en el ECA PREVAIL, que no encontró diferencias significativas ni en el análisis a 1 año ni a 5 años. Por su parte, el MA individuales de Reddy *et al.* (2017) reportó una reducción significativa en este desenlace, aunque el resultado fue *borderline* y dejó de ser significativo tras el ajuste por comparaciones múltiples. En cuanto a la mortalidad cardiovascular, el estudio PROTECT AF a 3.8 años reportó una diferencia estadísticamente significativa a favor del OPOAI (HR: 0.40; IC 95%: 0.21-0.75; p = 0.005), siendo el único análisis que mostró un beneficio en este desenlace frente a warfarina. No obstante, el ensayo PRAGUE-17, tanto en su seguimiento a 1.5 años como a 3.5 años, no identificó diferencias significativas entre OPOAI y DOACs. Respecto a la mortalidad no cardiovascular, los resultados provienen únicamente del estudio PRAGUE-17, tanto en su análisis a 1.5 años como a 3.5 años de seguimiento, sin que se hayan identificado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo OPOAI y el grupo DOACs.

En conjunto, los resultados de mortalidad no permiten establecer con certeza que el OPOAI sea superior a warfarina o DOACs. Para la mortalidad por cualquier causa, la diferencia significativa observada en un único seguimiento de PROTECT AF no fue replicada por otros estudios ni por los MA, lo que impide concluir un beneficio consistente. En cuanto a la mortalidad cardiovascular o inexplicada, aunque PROTECT AF reportó reducciones significativas sostenidas, la falta de replicación en PREVAIL y la pérdida de significancia tras ajuste en el MA individualizado de Reddy *et al.* (2017) limitan su validez como evidencia robusta. La mortalidad cardiovascular, evaluada aisladamente, solo mostró un resultado positivo en un análisis puntual de PROTECT AF, sin confirmación en PRAGUE-17, lo que impide afirmar una ventaja frente a DOACs. Por último, la mortalidad no cardiovascular solo mostró diferencias en los resultados a 3.8 años del PROTECT-AF, pero ausencia de diferencias en los seguimientos de PRAGUE-17. Estos hallazgos reflejan una evidencia heterogénea e inconsistente, que no permite sustentar una superioridad clara del OPOAI en términos de mortalidad frente a los tratamientos actualmente disponibles en EsSalud.

En cuanto al desenlace de ACV, los resultados provienen principalmente del ensayo PROTECT AF, que en sus seguimientos a 1.5, 2.3 y 3.8 años mostró de forma consistente que el OPOAI no fue inferior a warfarina, con probabilidades posteriores de no inferioridad mayores al 99 %. No obstante, en ninguno de los análisis se alcanzó la superioridad, y los intervalos de credibilidad incluyeron estimaciones amplias que reflejan imprecisión. Por su parte, el estudio PREVAIL a 5 años tampoco mostró diferencias significativas en la incidencia de ACV entre OPOAI y warfarina, lo cual es coherente con los hallazgos del PROTECT AF, que solo alcanzó la no inferioridad. Con respecto al desenlace de ACV y embolia sistémica, la evidencia disponible no ha demostrado diferencias significativas entre el OPOAI y la warfarina. La RS con MA de Briceño *et al.* (2015), basada en los estudios PROTECT AF y PREVAIL con seguimientos a 1.5 y 1 año, respectivamente; no encontró una reducción estadísticamente significativa con el OPOAI en comparación con warfarina. De manera similar, el MA de Reddy *et al.* (2017), con seguimiento a 5 años, tampoco identificó diferencias significativas para este desenlace. En relación al desenlace de ACV o AIT, los resultados provienen exclusivamente del ensayo PRAGUE-17, que comparó OPOAI frente a DOACs. En ambos seguimientos (1.5 y 3.5 años), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo que indica que el OPOAI no mostró una superioridad ni una desventaja evidente frente a los DOACs para la prevención de estos eventos neurológicos.

Con respecto al ACV isquémico, la evidencia proviene exclusivamente de los ECA PROTECT AF y PREVAIL, ambos comparando OPOAI frente a warfarina. En PROTECT AF, en los seguimientos a 1.5, 2.3 y 3.8 años, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Aunque, en todos los análisis se estimaron RTI a favor de warfarina, pero imprecisas. Por su parte, el estudio PREVAIL tampoco reportó diferencias significativas en los análisis a 1 y 5 años. En relación al desenlace de ACV isquémico o AIT, los únicos datos disponibles provienen del ensayo

PRAGUE-17, y no identificaron diferencias significativas entre los grupos. En cuanto al desenlace de ACV isquémico relacionado con el procedimiento, los datos provienen exclusivamente del ensayo PROTECT AF. Tanto en el análisis a 1.5 años como en el de 3.8 años, se observaron tasas más altas de este evento en el grupo OPOAI en comparación con warfarina, aunque las diferencias no alcanzaron significancia estadística.

En relación con el desenlace de ACV isquémico/embolia sistémica, la única fuente disponible es el MA con datos a nivel de paciente de Reddy *et al.* (2017), el cual no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el OPOAI y warfarina a los cinco años de seguimiento. En relación con el desenlace de ACV isquémico/embolia sistémica luego de los 7 días del procedimiento, los resultados disponibles provienen del ensayo PREVAIL y del MA de Reddy *et al.* (2017). En PREVAIL, tanto en el análisis a 1 año como a 5 años, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre OPOAI y warfarina. De forma concordante, el MA tampoco mostró diferencias significativas en este desenlace, aunque se identificó una tendencia numérica desfavorable para el OPOAI. Asimismo, Reddy *et al.* (2017), reportó que tampoco se identificaron diferencias estadísticamente significativas para las tasas de ACV incapacitante o no incapacitante a los 5 años de seguimiento. En cuanto al desenlace de ACV hemorrágico, los resultados fueron consistentes a favor del OPOAI en el estudio PROTECT AF, que en sus seguimientos a 1.5, 2.3 y 3.8 años reportó reducciones estadísticamente significativas frente a warfarina, con probabilidades posteriores de superioridad mayores al 99 %. Estos hallazgos fueron reforzados por el MA de Reddy *et al.* (2017), que también encontró una diferencia significativa a favor del OPOAI. Sin embargo, los resultados del estudio PREVAIL, tanto a 1 año como a 5 años de seguimiento, no replicaron estas diferencias y no identificaron beneficios estadísticamente significativos en este desenlace.

En conjunto, los hallazgos relacionados con ACV y sus distintas configuraciones no ofrecen evidencia concluyente de superioridad del OPOAI frente a ACO. Exceptuando el ACV hemorrágico, donde estudios como PROTECT AF y el MA Reddy *et al.* (2017) reportaron reducciones significativas a favor del OPOAI, estas diferencias fueron contrapuestas y no corroboradas por PREVAIL, además de estar limitadas únicamente a la comparación con warfarina, sin evidencia frente a DOACs. La evidencia es incierta en la comparación con DOACs para los desenlaces de ACV, ACV y embolia sistémica, ACV isquémico, ACV isquémico relacionado con el procedimiento, ACV isquémico y embolia sistémica, ACV isquémico y embolia sistémica luego de 7 días, ACV incapacitante y ACV no incapacitante, por lo cual no es posible evaluar la seguridad comparativa del OPOAI frente a los DOACs en estos desenlaces. Asimismo, la seguridad del OPOAI frente a warfarina también es incierta en los desenlaces de ACV o AIT y ACV isquémico o AIT, ya que no se dispone de evidencia directa para estas configuraciones. En síntesis, salvo por resultados contradictorios en ACV hemorrágico, no se han identificado beneficios consistentes ni robustos del OPOAI en eventos cerebrovasculares, y la falta de comparaciones directas con DOACs en la mayoría de

desenlaces limita significativamente su evaluación en el contexto de EsSalud, donde estos constituyen parte del estándar terapéutico.

En cuanto al desenlace compuesto de eventos adversos severos relacionados con el procedimiento o sangrado excesivo, estos fueron evaluados en el estudio PROTECT AF en sus distintos seguimientos. A los 1.5 años, el OPOAI presentó una mayor incidencia de estos eventos en comparación con warfarina, con una diferencia estadísticamente significativa. En los seguimientos a 2.3 y 3.8 años, si bien se mantuvo una mayor frecuencia en el grupo OPOAI, las diferencias ya no fueron significativas. El MA de Briceño *et al.* (2015), reportó un mayor riesgo de eventos para el desenlace de sangrado severo y complicaciones relacionadas con el procedimiento en el grupo OPOAI en comparación con warfarina, indicando una señal de posible daño asociado al procedimiento. El estudio PREVAIL fue el único que reportó específicamente los eventos adversos relacionados con el procedimiento dentro de los primeros 7 días posteriores a la intervención. Se registraron seis eventos adversos en el grupo OPOAI (2.2%), incluyendo embolización del dispositivo, fístula arteriovenosa, perforación cardíaca, efusión pericárdica con taponamiento y sangrado severo que requirió transfusión. A pesar de estos eventos, el límite superior del intervalo de credibilidad unilateral se mantuvo por debajo del umbral preespecificado (2.67%), cumpliendo con el criterio de seguridad establecido para el estudio, aunque este no tuvo una justificación clara.

Respecto al desenlace de embolización del dispositivo, los estudios PROTECT AF y PREVAIL reportaron eventos poco frecuentes, con tasas cercanas al 0% y sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Aunque estos eventos fueron infrecuentes, su presencia exclusiva en el grupo OPOAI y su potencial gravedad refuerzan la necesidad de una vigilancia cuidadosa. En cuanto al desenlace de efusión pericárdica severa, los datos provienen exclusivamente del estudio PROTECT AF, el cual reportó tasas significativamente mayores en el grupo OPOAI en comparación con warfarina, tanto en el análisis a 1.5 años como en el seguimiento a 3.8 años. En ambos puntos de evaluación, la efusión pericárdica fue un evento adverso exclusivo del grupo de intervención. No obstante, este desenlace no fue evaluado en el ensayo PREVAIL ni de forma comparativa en el PRAGUE-17, lo que limita la capacidad de corroborar estos hallazgos y genera incertidumbre respecto a su reproducibilidad. Adicionalmente, el estudio PRAGUE-17 reportó consistentemente un mayor número de eventos adversos en el grupo OPOAI. En ambos puntos de seguimiento (1.5 y 3.5 años), se documentaron nueve eventos en el grupo de intervención frente a solo uno en el grupo DOAC. Entre las complicaciones del grupo OPOAI se incluyeron efusiones pericárdicas, embolización del dispositivo, muertes relacionadas con el dispositivo o el procedimiento, complicaciones vasculares y reintervenciones, mientras que en el grupo DOAC únicamente se reportó un caso de embolismo sistémico.

En cuanto al sangrado severo, el estudio PROTECT AF, en su seguimiento a 1.5 y 3.8 años, no identificó diferencias estadísticamente significativas entre OPOAI y warfarina. En relación con el sangrado clínicamente relevante, los resultados del PRAGUE-17,

tanto a 1.5 como a 3.5 años, no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Por otro lado, en el desenlace de sangrado severo no relacionado con el procedimiento, el PRAGUE-17 a 3.5 años sí reportó una reducción significativa a favor del OPOAI; no obstante, este beneficio desaparece al analizar los eventos de sangrado mayores y menores por separado, donde no se hallaron diferencias entre grupos, lo que introduce dudas sobre la consistencia y relevancia clínica de este hallazgo.

En cuanto a la evidencia conjunta sobre la seguridad del OPOAI frente a warfarina y DOACs, esta muestra resultados inconsistentes y con limitaciones importantes. Frente a warfarina, se observa un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el procedimiento, especialmente en los primeros meses tras la implantación, incluyendo efusión pericárdica severa y eventos adversos significativos, tal como lo evidencian los hallazgos de PROTECT AF y el MA de Briceño *et al.* Aunque algunos eventos parecen disminuir en seguimientos más prolongados, la mayor frecuencia de eventos adversos sigue siendo una señal de precaución para el OPOAI. Frente a DOACs, la evidencia disponible proviene exclusivamente del ensayo PRAGUE-17, en el cual el grupo OPOAI presentó de manera consistente más eventos adversos graves vinculados al dispositivo o procedimiento, sin diferencias claras en sangrado clínicamente relevante. Aunque se reportó un menor sangrado severo no relacionado al procedimiento a favor del OPOAI, este hallazgo fue aislado y pierde consistencia al analizar en conjunto los eventos hemorrágicos. Por lo tanto, la evidencia actual no permite concluir que el OPOAI tenga un perfil de seguridad superior al de warfarina o DOACs, y en algunos desenlaces, como los eventos relacionados al procedimiento, sugiere un riesgo mayor que debe ser cuidadosamente considerado.

A los 12 meses, el ensayo PROTECT AF evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario SF-12, sin encontrar diferencias clínicamente relevantes entre los grupos. Aunque algunas dimensiones mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del OPOAI (función física, funcionamiento físico, y limitación del rol físico), los valores de diferencia media no alcanzaron los umbrales mínimos de diferencia clínicamente importante. Para el resto de dimensiones evaluadas (función mental, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental), no se observaron diferencias significativas. Con esto, se puede mencionar que en términos de calidad de vida no existe algún beneficio del uso de OPOAI para los pacientes con FA-NV, en comparación con warfarina, y se mantiene la incertidumbre en comparación DOACs, debido a ausencia de evidencia.

Finalmente, debe destacarse la variabilidad entre poblaciones incluida en los ensayos clínicos evaluados, lo cual impacta directamente sobre la validez externa de la evidencia. El estudio PROTECT AF reclutó una población de menor riesgo tromboembólico (CHA₂DS₂-VASc promedio: 3.4 ± 1.5 en el grupo OPOAI y 3.7 ± 1.6 en el grupo warfarina) y sin reporte del riesgo hemorrágico (HAS-BLED), además de una edad promedio ligeramente inferior (71.7 ± 8.8 vs. 72.7 ± 9.2 años), lo que sugiere una

cohorte menos representativa de pacientes complejos. El ensayo PREVAIL, si bien incluyó pacientes mayores (74.0 ± 7.4 vs. 74.9 ± 7.2) y con mayor carga tromboembólica ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$: 4.0 ± 1.2 vs. 4.1 ± 1.2), tampoco reportó el puntaje HAS-BLED, lo que dificulta estimar el riesgo hemorrágico en sus participantes. En cambio, PRAGUE-17 se enfocó exclusivamente en una población de alto riesgo tromboembólico y hemorrágico (criterio de inclusión: $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ y $\text{HAS-BLED} \geq 2$), con promedios de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ de 4.7 ± 1.5 en ambos grupos, y HAS-BLED de 3.0 ± 0.9 vs. 3.1 ± 0.9 , más alineados con la población objetivo de EsSalud (pacientes con FA-NV, $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ y $\text{HAS-BLED} \geq 3$).

Esta heterogeneidad en las características basales limita la comparabilidad directa entre estudios y compromete la generalización de sus hallazgos a contextos como el de EsSalud, donde la población de interés está constituida por pacientes con riesgo alto tanto de tromboembolismo como de sangrado. En conjunto, la evidencia sugiere que el OPOAI podría reducir algunos eventos hemorrágicos seleccionados, pero no ha demostrado superioridad en desenlaces críticos como ACV isquémico o mortalidad. Además, se asocia a un perfil de riesgo periprocedimental relevante, y no ha sido comparado directamente frente a DOACs en ensayos con poder estadístico suficiente. Por ello, en el contexto de EsSalud, donde las decisiones deben sustentarse en evidencia sólida sobre eficacia y seguridad, la incorporación del OPOAI debe evaluarse con cautela, esto sumado a la limitada validez externa de los estudios disponibles respecto a la población real a la que se desea aplicar esta tecnología.

Finalmente, se tomaron en cuenta los siguientes argumentos para la toma de decisión con respecto a la tecnología sanitaria en evaluación: i) La población objetivo de la presente ETS, pacientes con FA-NV, alto riesgo tromboembólico ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$), alto riesgo hemorrágico ($\text{HAS-BLED} \geq 3$) y elegibles para ACO, cuenta actualmente en EsSalud con el acceso a DOACs y warfarina como parte del tratamiento estándar; ii) La GPC de ACC/AHA/HRS (Joglar et al. 2024) recomienda considerar el uso de OPOAI como una alternativa razonable en esta población, aunque con una recomendación débil (Clase IIb) y basada en evidencia de calidad moderada (B-R). Esta recomendación se basa en estudios con limitaciones metodológicas, ausencia de cegamiento, y uso de desenlaces compuestos, por lo que su aplicabilidad debe ser interpretada con cautela; iii) La única ETS identificada (HQO 2017) no recomendó el uso rutinario de OPOAI en pacientes elegibles para anticoagulación, y lo restringió únicamente a aquellos con contraindicación absoluta, señalando además la ausencia de costo-efectividad frente a DOACs en su sistema público de salud; iv) Las RS con MA disponibles reportan hallazgos contradictorios. El MA de Reddy *et al.* (2017) luego del ajuste por comparaciones múltiples mostró reducciones estadísticamente significativas solo para los desenlaces de ACV hemorrágico y sangrado severo no relacionado con el procedimiento a favor del OPOAI. Por su parte, la revisión de Briceño *et al.* (2015) no halló diferencias en eficacia y reportó un mayor riesgo de eventos adversos con OPOAI. Ambos estudios presentan limitaciones relevantes, como el uso de medidas agregadas

sin control de tiempo en riesgo y la falta de comparaciones directas con DOACs; v) La evidencia proveniente de ECA muestra resultados heterogéneos y no concluyentes. PROTECT AF mostró no inferioridad del OPOAI frente a warfarina en el desenlace compuesto de eficacia, con beneficios tardíos en mortalidad y ACV hemorrágico. PREVAIL, en cambio, no confirmó estos hallazgos, ni en eficacia ni en seguridad. PRAGUE-17, único estudio comparativo frente a DOACs, demostró no inferioridad del OPOAI en un desenlace compuesto amplio, pero no mostró diferencias significativas en desenlaces individuales críticos (ACV, muerte cardiovascular), y presentó más eventos adversos en el grupo OPOAI; vi) En cuanto a la seguridad, el OPOAI se asoció con una mayor incidencia de eventos periprocedimiento, incluyendo efusión pericárdica severa y embolización del dispositivo. Aunque se observaron reducciones en ACV hemorrágico frente a warfarina en PROTECT AF y el MA de Reddy, estos hallazgos no fueron replicados en PREVAIL ni evaluados frente a DOACs. En conjunto, el perfil de seguridad del OPOAI no se muestra superior al de los anticoagulantes disponibles actualmente en EsSalud; vii) En relación con la calidad de vida, los resultados del ensayo PROTECT AF a 12 meses no evidenciaron beneficios clínicamente relevantes del OPOAI frente a warfarina. Si bien algunas dimensiones del SF-12 mostraron diferencias estadísticas, estas no alcanzaron los umbrales mínimos de diferencia clínicamente importante, y no existe evidencia frente a DOACs; viii) La heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los ECA evaluados limita la validez externa de sus hallazgos. PROTECT AF y PREVAIL incluyeron pacientes de menor riesgo tromboembólico y sin reporte de HAS-BLED. Solo PRAGUE-17 reclutó una cohorte con $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ y $HAS-BLED \geq 2$, más alineada con la población objetivo de EsSalud, aunque sus resultados no son suficientes para sustentar una decisión con respecto a la incorporación del OPOAI en EsSalud; ix) Finalmente, en ausencia de un análisis de costo-efectividad contextualizado, resulta difícil estimar si el OPOAI representa una opción razonable para su incorporación institucional, considerando su alto costo y la incertidumbre persistente en desenlaces críticos de eficacia y seguridad.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba la incorporación del oclisor percutáneo de orejuela izquierda (OPOAI) para pacientes con fibrilación auricular no valvular (FA-NV), puntuación $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ y $HAS-BLED \geq 3$, elegibles para recibir terapia anticoagulante oral.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alkhouli, M., Z. Chaker, J. Mills, and B. Raybuck. 2020. "Double device closure for large or bilobar left atrial appendage anatomy." *EuroIntervention* 16 (12):e1039-e1040. doi: 10.4244/eij-d-19-00394.
- Alli, O., S. Doshi, S. Kar, V. Reddy, H. Sievert, C. Mullin, V. Swarup, B. Whisenant, and D. Holmes, Jr. 2013. "Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation." *J Am Coll Cardiol* 61 (17):1790-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.061.
- Asmarats, L., and J. Rodés-Cabau. 2017. "Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Current Devices and Clinical Outcomes." *Circ Cardiovasc Interv* 10 (11). doi: 10.1161/circinterventions.117.005359.
- Branny, M., P. Osmancik, P. Kala, M. Poloczek, D. Herman, P. Neuzil, P. Hala, M. Taborsky, J. Stasek, L. Haman, J. Chovancik, P. Cervinka, J. Holy, T. Kovarnik, D. Zemanek, S. Havranek, V. Vancura, P. Peichl, P. Tousek, M. Hozman, V. Lekesova, J. Jarkovsky, M. Novackova, K. Benesova, P. Widimsky, and V. Y. Reddy. 2023. "Nonprocedural bleeding after left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants: A subanalysis of the randomized PRAGUE-17 trial." *J Cardiovasc Electrophysiol* 34 (9):1885-1895. doi: 10.1111/jce.16029.
- Briceno, D. F., P. Villablanca, N. Cyrille, D. Massera, E. Bader, E. Manheimer, P. Aagaard, K. Ferrick, J. Gross, S. G. Kim, A. Krumerman, E. Palma, N. Guttenplan, J. Romero, J. Fisher, M. Garcia, A. Natale, and L. Di Biase. 2015. "Left Atrial Appendage Occlusion Device and Novel Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8 (5):1057-64. doi: 10.1161/circep.115.002993.
- Campbell, J., and J. Castellanos. 2025. "Bilobed Left Atrial Appendage Closure Using Two Different Types of Occlusion Devices." *Struct Heart* 9 (4):100373. doi: 10.1016/j.shj.2024.100373.
- Catalá-López, Ferrán, Aurelio Tobías, and Marta Roqué. 2014. "Conceptos básicos del metaanálisis en red." *Atención Primaria* 46 (10):573-581. doi: 10.1016/j.aprim.2014.01.006.
- Chang, Guodong, Qiufen Xie, Lingyue Ma, Kun Hu, Zhuo Zhang, Guangyan Mu, and Yimin Cui. 2020. "Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: A network meta-analysis." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (4):791-801. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14692>.
- Chen, J. Y., A. D. Zhang, H. Y. Lu, J. Guo, F. F. Wang, and Z. C. Li. 2013. "CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis." *J Geriatr Cardiol* 10 (3):258-66. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.004.
- Chen, T., Q. S. Wang, G. Liu, X. Lu, T. T. Song, M. Y. Shi, H. Zhu, Y. Mu, J. Guo, and Y. D. Chen. 2022. "Occlusion of Bilobulated Left Atrial Appendage Using the Dual-Watchman Technique: A Long-Term Follow-Up Study." *Front Cardiovasc Med* 9:854475. doi: 10.3389/fcvm.2022.854475.

- Cubillos, L., A. Haddad, A. Kuznik, and J. Mould-Quevedo. 2014. "Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America." *Int J Gen Med* 7:441-8. doi: 10.2147/ijgm.S62819.
- Essebag, V., Z. Azizi, P. Alipour, Y. Khaykin, P. Leong-Sit, J. F. Sarrazin, M. Sturmer, C. Morillo, M. Terricabras, G. Amit, J. F. Roux, S. Patterson, and A. Verma. 2020. "Relationship between quality of life and burden of recurrent atrial fibrillation following ablation: CAPCOST multicentre cohort study." *Europace* 22 (7):1017-1025. doi: 10.1093/europace/euaa066.
- Friberg, L., M. Rosenqvist, and G. Y. Lip. 2012. "Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study." *Eur Heart J* 33 (12):1500-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehr488.
- Gersh, Bernard J., Teresa S.M. Tsang, Marion E. Barnes, and James B. Seward. 2005. "The changing epidemiology of non-valvular atrial fibrillation: the role of novel risk factors." *European Heart Journal Supplements* 7 (suppl_C):C5-C11. doi: 10.1093/eurheartj/sui014.
- Guérios, Ênio E., Steffen Gloekler, Michael Rahbek Schmid, Ahmed A. Khattab, Fabian Nietlispach, and Bernhard Meier. 2015. "Double device left atrial appendage closure." *EuroIntervention* 11 (4):470-476. doi: 10.4244/eijy14m07_03.
- Health Quality Ontario. 2017. "Left Atrial Appendage Closure Device With Delivery System: A Health Technology Assessment." *Ont Health Technol Assess Ser* 17 (9):1-106.
- Holmes, D. R., Jr., S. Kar, M. J. Price, B. Whisenant, H. Sievert, S. K. Doshi, K. Huber, and V. Y. Reddy. 2014. "Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial." *J Am Coll Cardiol* 64 (1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
- Holmes, D. R., V. Y. Reddy, Z. G. Turi, S. K. Doshi, H. Sievert, M. Buchbinder, C. M. Mullin, and P. Sick. 2009. "Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial." *Lancet* 374 (9689):534-42. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61343-x.
- IQWIG. 2023. "General Methods." In, ed IQWIG. Köln, Germany: IQWIG., Internet. https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf (accessed 12 de Junio).
- Joglar, José A., Mina K. Chung, Anastasia L. Armbruster, Emelia J. Benjamin, Janice Y. Chyou, Edmond M. Cronin, Anita Deswal, Lee L. Eckhardt, Zachary D. Goldberger, Rakesh Gopinathannair, Bulent Gorenek, Paul L. Hess, Mark Hlatky, Gail Hogan, Chinwe Ibeh, Julia H. Indik, Kazuhiko Kido, Fred Kusumoto, Mark S. Link, Kathleen T. Linta, Gregory M. Marcus, Patrick M. McCarthy, Nimesh Patel, Kristen K. Patton, Marco V. Perez, Jonathan P. Piccini, Andrea M. Russo, Prashanthan Sanders, Megan M. Streur, Kevin L. Thomas, Sabrina Times, James E. Tisdale, Anne Marie Valente, and David R. Van Wagoner. 2024. "2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines." *Circulation* 149 (1):e1-e156. doi: doi:10.1161/CIR.0000000000001193.

- Landmesser, Ulf, Carsten Skurk, Apostolos Tzikas, Volkmar Falk, Vivek Y Reddy, and Stephan Windecker. 2024. "Left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation: current status and perspectives." *European Heart Journal* 45 (32):2914-2932. doi: 10.1093/eurheartj/ehae398.
- Lane, Deirdre A., and Gregory Y.H. Lip. 2012. "Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation." *Circulation* 126 (7):860-865. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061.
- Linz, D., M. Gawalko, K. Betz, J. M. Hendriks, G. Y. H. Lip, N. Vinter, Y. Guo, and S. Johnsen. 2024. "Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health." *Lancet Reg Health Eur* 37:100786. doi: 10.1016/j.lanep.2023.100786.
- Molteni, M., H. Polo Friz, L. Primitz, G. Marano, P. Boracchi, and C. Cimminiello. 2014. "The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey." *Europace* 16 (12):1720-5. doi: 10.1093/europace/euu178.
- Nicol, E., N. Karim, T. Semple, S. Baleswaran, R. Owen, O. Riad, V. Markides, S. P. G. Padley, and T. Wong. 2024. "Left Atrial Appendage Pseud thrombus Is Associated With Stroke History in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Cardiac Computed Tomography." *J Am Heart Assoc* 13 (13):e030147. doi: 10.1161/jaha.123.030147.
- Oliva, A., A. M. Ioppolo, M. Chiarito, A. Cremonesi, A. Azzano, E. Micciché, A. Mangiameli, F. Ariano, G. Ferrante, B. Reimers, P. Garot, N. Amabile, R. Mehran, G. Condorelli, G. Stefanini, and D. Cao. 2024. "Left Atrial Appendage Closure Compared With Oral Anticoagulants for Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *J Am Heart Assoc* 13 (16):e034815. doi: 10.1161/jaha.124.034815.
- Osmancik, P., D. Herman, P. Neuzil, P. Hala, M. Taborsky, P. Kala, M. Poloczek, J. Stasek, L. Haman, M. Branny, J. Chovancik, P. Cervinka, J. Holy, T. Kovarnik, D. Zemanek, S. Havranek, V. Vancura, P. Peichl, P. Tousek, V. Lekesova, J. Jarkovsky, M. Novackova, K. Benesova, P. Widimsky, and V. Y. Reddy. 2022. "4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation." *J Am Coll Cardiol* 79 (1):1-14. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.023.
- Osmancik, Pavel, Dalibor Herman, Petr Neuzil, Pavel Hala, Milos Taborsky, Petr Kala, Martin Poloczek, Josef Stasek, Ludek Haman, Marian Branny, Jan Chovancik, Pavel Cervinka, Jiri Holy, Tomas Kovarnik, David Zemanek, Stepan Havranek, Vlastimil Vancura, Jan Opatrny, Petr Peichl, Petr Tousek, Veronika Lekesova, Jiri Jarkovsky, Martina Novackova, Klara Benesova, Petr Widimsky, and Vivek Y. Reddy. 2020. "Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation." *JACC* 75 (25):3122-3135. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.067.
- Patel, S., R. Singh, C. V. Preuss, and N. Patel. 2025. "Warfarin." In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
- Pisters, R., D. A. Lane, R. Nieuwlaat, C. B. de Vos, H. J. Crijns, and G. Y. Lip. 2010. "A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey." *Chest* 138 (5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
- Reddy, V. Y., S. K. Doshi, S. Kar, D. N. Gibson, M. J. Price, K. Huber, R. P. Horton, M. Buchbinder, P. Neuzil, N. T. Gordon, and D. R. Holmes, Jr. 2017. "5-Year

- Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials." *J Am Coll Cardiol* 70 (24):2964-2975. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
- Reddy, V. Y., H. Sievert, J. Halperin, S. K. Doshi, M. Buchbinder, P. Neuzil, K. Huber, B. Whisenant, S. Kar, V. Swarup, N. Gordon, and D. Holmes. 2014. "Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial." *Jama* 312 (19):1988-98. doi: 10.1001/jama.2014.15192.
- Reddy, Vivek Y., Shephal K. Doshi, Horst Sievert, Maurice Buchbinder, Petr Neuzil, Kenneth Huber, Jonathan L. Halperin, and David Holmes. 2013. "Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients With Atrial Fibrillation." *Circulation* 127 (6):720-729. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389.
- Regazzoli, D., F. Ancona, N. Trevisi, F. Guarracini, A. Radinovic, M. Oppizzi, E. Agricola, A. Marzi, N. C. Sora, P. Della Bella, and P. Mazzone. 2015. "Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target." *Biomed Res Int* 2015:205013. doi: 10.1155/2015/205013.
- Roth, G. A., G. A. Mensah, C. O. Johnson, G. Addolorato, E. Ammirati, L. M. Baddour, N. C. Barengo, A. Z. Beaton, E. J. Benjamin, C. P. Benziger, A. Bonny, M. Brauer, M. Brodmann, T. J. Cahill, J. Carapetis, A. L. Catapano, S. S. Chugh, L. T. Cooper, J. Coresh, M. Criqui, N. DeCleene, K. A. Eagle, S. Emmons-Bell, V. L. Feigin, J. Fernández-Solà, G. Fowkes, E. Gakidou, S. M. Grundy, F. J. He, G. Howard, F. Hu, L. Inker, G. Karthikeyan, N. Kassebaum, W. Koroshetz, C. Lavie, D. Lloyd-Jones, H. S. Lu, A. Mirijello, A. M. Temesgen, A. Mokdad, A. E. Moran, P. Muntner, J. Narula, B. Neal, M. Ntsekhe, G. Moraes de Oliveira, C. Otto, M. Owolabi, M. Pratt, S. Rajagopalan, M. Reitsma, A. L. P. Ribeiro, N. Rigotti, A. Rodgers, C. Sable, S. Shakil, K. Sliwa-Hahnle, B. Stark, J. Sundström, P. Timpel, I. M. Tleyjeh, M. Valgimigli, T. Vos, P. K. Whelton, M. Yacoub, L. Zuhlke, C. Murray, and V. Fuster. 2020. "Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study." *J Am Coll Cardiol* 76 (25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Tonin, F. S., I. Rotta, A. M. Mendes, and R. Pontarolo. 2017. "Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons." *Pharm Pract (Granada)* 15 (1):943. doi: 10.18549/PharmPract.2017.01.943.
- Van Gelder, Isabelle C, Michiel Rienstra, Karina V Bunting, Ruben Casado-Arroyo, Valeria Caso, Harry J G M Crijns, Tom J R De Potter, Jeremy Dwight, Luigina Guasti, Thorsten Hanke, Tiny Jaarsma, Maddalena Lettino, Maja-Lisa Løchen, R Thomas Lumbers, Bart Maesen, Inge Mølgaard, Giuseppe M C Rosano, Prashanthan Sanders, Renate B Schnabel, Piotr Suwalski, Emma Svennberg, Juan Tamargo, Otilia Tica, Vassil Traykov, Stylianos Tzeis, Dipak Kotecha, and ESC Scientific Document Group. 2024. "2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)." *European Heart Journal* 45 (36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
- Vo, N. M., M. Leung, P. J. van Rosendaal, L. Goedemans, S. E. van Wijngaarden, E. A. Prihadi, P. van der Bijl, N. Ajmone Marsan, V. Delgado, and J. J. Bax. 2020.

"Characteristics and Prognosis of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Significant Valvular Heart Disease Referred for Electrical Cardioversion." *Am J Cardiol* 128:84-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.04.035.

- Xipell, M., E. Flores-Umanzor, R. Ojeda, M. Arias, P. L. Cepas-Guillén, A. Regueiro, X. Freixa, A. Cases, and F. Maduell. 2020. "Percutaneous left atrial appendage closure, a safe alternative to anticoagulation for patients with nonvalvular atrial fibrillation and end-stage renal disease on hemodialysis: A single center experience." *Artif Organs* 44 (5):513-521. doi: 10.1111/aor.13603.
- Zeng, S., Y. Zheng, J. Jiang, J. Ma, W. Zhu, and X. Cai. 2022. "Effectiveness and Safety of DOACs vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Front Cardiovasc Med* 9:907197. doi: 10.3389/fcvm.2022.907197.

ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

TABLA N.º 01 - Estrategias de Búsqueda en Bases de Datos y Resultados Obtenidos – PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 20 de septiembre de 2024	Resultado
Estrategia	#1 (Left Atrial Appendage Closure[Mesh] OR LAA[tiab] OR Left-Atrial Appendage[tiab] OR Watchman[tiab] OR Amplatzer[tiab] OR Amulet[tiab]) AND (Atrial Fibrillation[Mesh] OR Atrial Fibrillation*[tiab] OR Auricular Fibrillation*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	570

TABLA N.º 02 - Estrategias de Búsqueda en Bases de Datos y Resultados Obtenidos – Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 20 de septiembre de 2024	Resultado
Estrategia	#1 MH Left Atrial Appendage Closure	1
	#2 LAA:ti,ab,kw	380
	#3 (Left-Atrial NEAR/1 Appendage):ti,ab,kw	567
	#4 Watchman:ti,ab,kw	150
	#5 Amplatzer:ti,ab,kw	146
	#6 Amulet:ti,ab,kw	69
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	820
	#8 MH Atrial Fibrillation	338
	#9 (Atrial NEAR/1 Fibrillation*):ti,ab,kw	16901
	#10 (Auricular NEAR/1 Fibrillation*):ti,ab,kw	15
	#11 #8 OR #9 OR #10	16993
	#12 #7 AND #11	535

TABLA N.º 03 - Estrategias de Búsqueda en Bases de Datos y Resultados Obtenidos – LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 20 de septiembre de 2024	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(left atrial appendage closure) OR (laa) OR (left-atrial appendage) OR (cierre del apéndice auricular izquierdo) OR (oclusão do apêndice atrial esquerdo) OR (watchman) OR (amplatzer) OR (amulet)) AND (mh:(atrial fibrillation) OR (atrial fibrillation*) OR (fibrilación atrial) OR (fibrilação atrial) OR (auricular fibrillation*) OR (fibrilación auricular) OR (fibrilação auricular))) AND (db:("LILACS"))	91