

Foramen oval permeable, ictus y tratamiento antitrombótico

En esta segunda pregunta de investigación se analiza si el tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) en pacientes con foramen oval permeable, y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, reduce el riesgo de nuevos episodios.

Para ello se han elaborado las siguientes subpreguntas o comparaciones. A continuación se incluyen aquellas comparaciones propuestas sobre las que se han identificado publicaciones y ha sido posible realizar la síntesis de resultados.

Pregunta clínica nº 2

- *En pacientes con foramen oval permeable (FOP) y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) reduce el riesgo de nuevos episodios?*

Esta pregunta se dividió en las subpreguntas que se muestran a continuación, en función de los comparadores localizados en la literatura. La estructura de estas subpreguntas estuvo basada en la propuesta de GRADE Pro. Son las siguientes:

Subpregunta 2.1. ¿Podría usarse el cierre de FOP más antiplaquetarios vs. anticoagulación para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?

Subpregunta 2.2. ¿Podría usarse el cierre del foramen oval permeable FOP más antiplaquetarios vs. tratamiento antiplaquetario para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?

Subpregunta 2.3. ¿Podría usarse la anticoagulación vs. tratamiento con antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?

Subpregunta 2.1.

¿Podría utilizarse el cierre de FOP más antiplaquetarios vs. anticoagulación para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con FOP?

Recomendaciones

Tras analizar la evidencia disponible sobre el cierre del foramen oval permeable (FOP) más antiagregación plaquetaria en lugar de anticoagulación para la prevención secundaria del ictus se estableció la siguiente recomendación (ante la ausencia de comparadores individuales disponibles en la literatura que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión propuestos):

En pacientes adultos menores de 60 años con ictus criptogénicos o AIT (ambos de perfil embólico) se sugiere el cierre del foramen oval permeable más antiagregación plaquetaria en lugar de anticoagulación para la prevención secundaria del ictus (recomendación débil).

Justificación

A continuación se muestra una breve justificación de una de las recomendaciones, destacando los juicios del GEG en cuanto a los criterios clave que motivaron la recomendación final.

Los expertos consideraron que el cierre del FOP seguido del tratamiento antiplaquetario versus anticoagulación podría tener poca o ninguna diferencia en la aparición de un nuevo ictus (1,6 % de eventos en 5 años) y que probablemente disminuiría la presencia de hemorragia mayor (2,0 % de eventos en 5 años). Consideraron que probablemente habría poca o ninguna diferencia en las variables mortalidad por cualquier causa, AIT o embolismo sistémico.

Los resultados observados mostraron en valores absolutos que el cierre del FOP más tratamiento antiplaquetario presentó 20 episodios de sangrado o hemorragia mayor menos por cada 1000 pacientes tratados con anticoagulación (IC del 95 % entre 27 menos y 2 menos). La OR obtenida fue 0,26; IC del 95 % 0,07 – 0,82. El resto de variables críticas presentaron valores absolutos con intervalos de confianza que incluían el valor nulo (AIT, mortalidad por cualquier causa, y embolismo sistémico) por lo que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.

Por tanto, el GEG consideró que el cierre del FOP más antiagregantes plaquetarios disminuiría el riesgo de sangrado o hemorragia mayor comparado con la anticoagulación, aunque no aportaría grandes beneficios en cuanto a la disminución del riesgo de ictus o AIT.

La recomendación débil a favor de la intervención o sugerencia para el cierre del FOP seguido de tratamiento antiagregante plaquetario en el contexto del SNS fue el resultado de un balance de los efectos de salud que probablemente favorecería a la intervención, teniendo en cuenta los valores y preferencias de los pacientes que puntuaron todas las variables como críticas y manifestaron una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, también se consideró relevante la necesidad de monitorización del tratamiento anticoagulante.

Se consideró que la confianza en la evidencia fue baja en las variables o desenlaces nuevo ictus y mortalidad por cualquier causa por lo que el efecto podría ser diferente al verdadero efecto obtenido en el estudio. La confianza en la evidencia localizada fue

considerada moderada en el desenlace hemorragia grave, AIT y embolismo sistémico.

Justificación detallada

A continuación se muestra una justificación más detallada de los juicios del GEG sobre cada uno de los criterios más importantes para la recomendación formulada.

I. Calidad de la evidencia (certeza o confianza en los resultados)

La calidad de los resultados se vio influida por la imprecisión de los resultados y la presencia del valor nulo en el intervalo de confianza de las variables o desenlaces nuevo ictus y mortalidad (efecto absoluto). Se planteó que el verdadero efecto podría ser diferente al efecto obtenido en el estudio por lo que la confianza en los resultados fue considerada baja. La aplicación de este criterio (intervalo de confianza que incluyera el valor nulo) modificó la valoración inicial en la confianza del desenlace mortalidad, ya que *a priori* se consideró que podría ser moderada, sin embargo, siguiendo la coherencia de los resultados en las demás comparaciones, se optó por disminuir su confianza (4 fallecidos menos con un IC del 95 % de 13 menos a 9 más).

La confianza en la evidencia localizada fue considerada moderada en los desenlaces hemorragia grave, AIT y embolismo sistémico.

En general, se observaron escasas diferencias entre los tratamientos y riesgo de sesgo no serio (ver valoración perfil GRADE). Se observó que la imprecisión de los resultados obtenidos en el estudio Mir *et al.* 2018 fue seria o muy seria debida a los intervalos de confianza amplios y muy amplios y al escaso número de eventos. No se observó riesgo de evidencia indirecta al excluirse los resultados procedentes de evidencia indirecta por considerarse que la población de estudio era diferente a la estudiada (pacientes con tromboembolismo venoso).

II. Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes (valores y preferencias)

El GEG consideró que la mayoría de los pacientes plenamente informados aceptarían el riesgo transitorio de eventos adversos mayores derivados de un tratamiento antes que el riesgo a largo plazo de sufrir un ictus, asimismo consideró que una mayoría de pacientes elegiría la antiagregación frente a una minoría de pacientes que preferiría la anticoagulación.

El documento de referencia utilizado para la síntesis de resultados señaló que la variabilidad en la práctica podría ser sustancial o incierta⁵⁸.

No se localizaron documentos cualitativos que aportaran información adicional sobre la valoración de los desenlaces por parte de los pacientes.

En relación con las variables que los pacientes integrantes del GEG consideraron críticas o claves (además de las incluidas en la síntesis de los efectos beneficiosos o deseables y efectos no deseables), cabe señalar que no se localizaron estudios desde la perspectiva cuantitativa o cualitativa que los analizaran. A continuación, se muestran las variables críticas o claves para la prevención secundaria del ictus, centradas e identificadas por los pacientes sobre los que no se localizó evidencia científica con el objetivo de poder considerarlas como líneas de investigación futura. Fueron las siguientes:

- Reingreso hospitalario por cualquier causa.
- Reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico o hemorrágico).
- Tromboembolismo.

- Medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...).
- Hemorragia menor.
- Hemorragia menor de repetición.
- Tiempo de estancia hospitalaria.
- CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión).
- Adherencia al tratamiento.
- Tiempo hasta nuevo ictus.
- Satisfacción del paciente.
- ABVD.
- IAM no mortal y eventos cardiovasculares mayores.
- Aspectos psicosociales (aspectos psicológicos, deterioro de las relaciones sociales...).

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

El GEG acordó que el cierre del FOP seguido del tratamiento antiplaquetario versus anticoagulación podría tener poca o ninguna diferencia en la aparición de ictus (1,6 % de pacientes en 5 años). Señalaron que probablemente disminuiría la presencia de hemorragia mayor (2,0 % de pacientes en 5 años). Se facilitó a los expertos la información que el documento Mir *et al.* 2018 incluyó sobre la variable riesgo de eventos adversos relacionados con el dispositivo o el procedimiento (3,6 % de pacientes) aunque esta última variable no fue tenida en cuenta para la elaboración de las recomendaciones al no haber sido priorizada por el GEG.

Mir *et al.* 2018 también incluyó variables relacionadas con el aumento de la fibrilación auricular persistente y transitoria que no se facilitaron al GEG por no haber sido priorizada por el GEG⁵⁸.

b) Balance de los efectos

El GEG consideró que la diferencia entre el beneficio neto obtenido por el cierre del FOP seguido del tratamiento antiplaquetario versus anticoagulación fue pequeño o escaso.

El cierre de FOP seguido del tratamiento antiplaquetario presentó una diferencia de riesgo con respecto a los anticoagulantes de 16 ictus isquémicos menos por 1000 pacientes tratados (IC del 95 % de 29 ictus isquémico menos a 10 más), sangrado o hemorragia mayor de 20 episodios menos de hemorragia mayor por 1000 pacientes tratados (IC del 95 % de 25 menos a 2 menos), nuevo AIT de 6 eventos (AIT) más por 1000 pacientes tratados (IC del 95 % de 22 menos a 22 más) y mortalidad por cualquier causa de 4 fallecimientos menos por 1000 (IC del 95 % de 13 fallecidos menos a 9 más). Los valores relativos obtenidos en Mir *et al.* 2018 fueron: RR = 0,44 en la variable nuevo ictus isquémico (IC del 95 % de 0,08 a 3,83), hemorragia mayor OR = 0,26 (IC del 95 % de 0,07 a 0,82), en nuevo AIT OR = 1,27 (IC del 95 % de 0,40 a 4,52) y en la mortalidad por cualquier causa RR = 0,69 (IC del 95 % de 0,02 a 32,36). No se identificaron casos de embolismo sistémico⁵⁸.

Con estos resultados el GEG sugirió el cierre del FOP seguido de la terapia antiplaquetaria sobre la terapia anticoagulante. Se puso de manifiesto la necesidad de discutir ambas opciones con cada paciente, generando una decisión compartida.

IV. Uso de recursos y costes

En esta comparación el GEG no realizó priorización para el análisis de los recursos y los costes de las opciones terapéuticas. El documento de partida Mir *et al.*, en el año 2018, no dispuso de resultados procedentes de la investigación, aunque consiguió realizar la siguiente consideración: la utilización del cierre del FOP más antiagregantes plaquetarios podría originar un mayor coste a corto plazo que se compensaría a largo plazo al disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, lo que podría suponer un ahorro globalmente.

V. Aceptabilidad

Los expertos del GEG consideraron que las dos intervenciones (cierre FOP más antiagregante plaquetario vs. anticoagulantes) probablemente serían aceptadas por ambas partes (pacientes y profesionales).

VI. Factibilidad

Los expertos del GEG consideraron que era factible y viable la implementación de las intervenciones evaluadas (cierre FOP más antiagregantes plaquetarios vs. anticoagulantes).

VII. Equidad

No se localizó información cuantitativa o cualitativa relacionada con la equidad de las dos alternativas de tratamiento. El GEG consideró que el efecto sobre la equidad era desconocido. Algunos consideraron que poder disponer de la intervención podría aumentar la equidad de los pacientes y su accesibilidad a opciones de tratamiento.

De la evidencia a la recomendación

En este apartado se presenta el contenido de la tabla de formulación de recomendaciones (Marco de la evidencia a la recomendación o EtD del inglés *Evidence to Decision*). Para cada criterio se hará constar el juicio sobre el mismo, la evidencia procedente de la investigación y la información adicional recogida de las reuniones de grupo y las consideraciones realizadas por los miembros del GEG:

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** *sí*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** la presencia del foramen oval permeable (FOP) puede causar eventos graves como ictus o la muerte. Se estima una prevalencia de FOP aproximadamente del 25 % en la población general y ocurre cuando el foramen oval sigue permeable tras los primeros 3 meses de vida^{59,60}. En una proporción sustancial de individuos se detecta en estudios de autopsias (27 – 35 %), en un 10 – 26 % con ecocardiografía transesofágica con contraste y en un 25 – 35 % mediante Doppler transcraneal con contraste⁶¹.

Se consideró un problema de salud prioritario por la prevalencia y la posibilidad de dar lugar a ictus y fallecimientos.

- **Consideraciones adicionales:** no se ha identificado ningún aspecto específico sobre la prioridad de cierre del FOP más antiplaquetarios frente a anticoagulación para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** *variable*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** la mayoría de los expertos consideraron que el efecto era variable, algunos optaron por identificar la magnitud como “pequeña” y otros como “moderada” lo que apoyaría la identificación general de “magnitud variable” de los efectos deseables. Como punto de partida se analizó el metaanálisis elaborado por Mir *et al.* en el año 2018⁵⁸. En dicho documento se obtuvieron resultados procedentes de pacientes aleatorizados para el cierre del FOP más tratamiento antiplaquetario (n = 173) o anticoagulación (n = 180).

En el metaanálisis se observó que el cierre de FOP más antiplaquetarios redujo el riesgo de ictus isquémico, aunque con un amplio intervalo de confianza en el valor del efecto relativo e incluyó el valor nulo (OR = 0,44 IC del 95 % de 0,08 a 3,83).

No se observaron diferencias importantes en la variable o desenlace AIT: (OR 1,27, IC del 95 % 0,40 a 4,52).

Ningún paciente presentó embolia sistémica.

La decisión para elaborar la recomendación se basó fundamentalmente en que probablemente habría escasa o ninguna diferencia en las variables AIT, mortalidad y embolia sistémica y que el cierre del FOP seguido del tratamiento antiplaquetario versus anticoagulación podría tener poca o ninguna diferencia en la aparición de ictus.

El GEG consideró que la confianza en la evidencia localizada fue moderada en los desenlaces de hemorragia, AIT y embolismo. Se consideró de confianza baja en la variable ictus isquémico.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró 2 criterios especialmente relevantes en el desarrollo de todas las recomendaciones, que el intervalo de confianza no incluyera el valor nulo (aumentando así la confianza en los resultados obtenidos) y que las variables más relevantes en la elaboración de la recomendación fueron la aparición de un nuevo ictus y la aparición de hemorragias graves.

En general los expertos coincidieron en recomendar de forma débil el cierre del FOP más antiagregación frente a tratar con anticoagulantes, sin embargo, no se observó unanimidad en el grupo ya que un experto consideró que podría sugerirse también la utilización del cierre del foramen oval permeable (FOP) más anticoagulación para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con FOP (recomendación condicional o débil a favor de la intervención o la comparación). Este experto consideró que no podía identificar claramente que los efectos deseables de la intervención sobrepasaran los efectos indeseables. Un segundo experto hizo hincapié en la necesidad de realizar un tratamiento personalizado por este mismo motivo.

Como contraindicación se consideraron los criterios incluidos en las fichas técnicas de los fármacos y los dispositivos.

Como consideraciones de supervisión, evaluación e investigación el GEG señaló que deberían realizarse estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de los dispositivos de cierre del FOP a más largo plazo. Los revisores externos hicieron especial hincapié en la necesidad de realizar estudios en pacientes mayores de 60 años, donde los resultados actuales son muy limitados y el índice de complicaciones graves periprocedimiento es significativamente más elevado.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** *moderada*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** el estudio de Mir *et al.* 2018 obtuvo los siguientes resultados en el análisis del efecto relativo de la variable hemorragia o sangrado mayor OR 0,26 (0,07 a 0,82)⁵⁸. Como efectos absolutos (diferencia de riesgos) se observaron 20 menos por 1000 (27 menos a 2 menos) con la alternativa terapéutica de cierre de FOP más antiagregantes plaquetarios *vs.* anticoagulantes.

El GEG consideró que probablemente el cierre de FOP más antiagregantes plaquetarios disminuiría la presencia de hemorragia mayor y que la confianza en el resultado era moderada.

Ningún paciente presentó embolia sistémica.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG manifestó que los resultados analizados en el apartado anterior podrían incluirse en efectos indeseables también ya que la mortalidad, en función de obtenerse reducción o aumento podría considerarse efecto deseable o indeseable. Teniendo en cuenta esta reflexión, se elaboraron los apartados en función de los comentarios recibidos por los miembros del GEG en cada pregunta. En relación con la magnitud, señalar que el GEG no mostró consenso en los eventos adversos o indeseables. En general, el GEG manifestó que la magnitud se podría considerar moderada.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** *baja*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** la calidad de los resultados se vio influida por la imprecisión de los resultados y la presencia del valor nulo en el intervalo de confianza de las variables o desenlaces nuevo ictus y mortalidad (efecto absoluto).

Se observó que la imprecisión de los resultados obtenidos en el estudio Mir *et al.* 2018 fue seria o muy seria debida a los intervalos de confianza amplios y muy amplios y al escaso número de eventos⁵⁸. No se observó riesgo de evidencia indirecta al excluirse los resultados procedentes de evidencia indirecta, por considerarse que la población de estudio era diferente a la estudiada (pacientes con tromboembolismo venoso).

La confianza en la evidencia localizada fue considerada moderada en los desenlaces hemorragia grave, AIT y embolismo sistémico.

- **Consideraciones adicionales:** aunque todas las variables analizadas se consideraron críticas o claves, los profesionales clínicos atribuyeron un valor añadido a la aparición de un nuevo ictus. De ahí que la síntesis de los resultados comience con esta variable durante toda la guía. Esta misma circunstancia haría que la confianza global de los resultados se considere moderada / baja y no se considere moderada a pesar de contar con más variables con confianza moderada ya que la consideración de baja calidad en la variable de mayor importancia haría que se afectase la calidad global.

El GEG consideró que existía moderada certeza en los resultados observados en la disminución de hemorragia mayor y certeza moderada de la escasez o nula diferencia en las variables mortalidad, AIT recurrente y embolia sistémica.

e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** *la incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han localizado estudios sobre la variabilidad en la valoración de los desenlaces por parte de los pacientes.
- **Consideraciones adicionales:** en general el GEG consideró que la incertidumbre o la variabilidad probablemente no serían importantes, sin embargo, no se observó unanimidad ya que dos expertos pusieron de manifiesto que incertidumbre o la variabilidad probablemente podrían ser importantes con la aparición de nueva evidencia. No se recogieron consideraciones adicionales sobre este aspecto por los miembros del GEG ni mayor detalle o desarrollo.

f) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** Mir *et al.* 2018 identificó que el beneficio neto obtenido por la intervención fue pequeño o con escasa diferencia entre las alternativas propuestas. Observaron que probablemente había poca o ninguna diferencia entre ambas alternativas y que probablemente favorecería el cierre con FOP más antiagregantes plaquetarios.

Se observó que el cierre de FOP más antiplaquetarios redujo el riesgo de ictus isquémico, aunque con un amplio intervalo de confianza en el valor del efecto relativo (OR = 0,44 IC del 95 % de 0,08 a 3,83).

No se observaron diferencias importantes en la variable o desenlace AIT: (OR = 1,27, IC del 95 % 0,40 a 4,52), en la variable mortalidad por cualquier causa (RR = 0,69, IC del 95 % de 0,02 a 32,36), embolia sistémica (ningún caso).

Probablemente el cierre con FOP más antiagregantes plaquetarios disminuiría la presencia de hemorragia mayor (OR = 0,26, con IC del 95 % de 0,07 a 0,82).

- **Consideraciones adicionales:** Mir *et al.* 2018 analizó la variable fibrilación auricular (persistente y transitoria)⁵⁸. Este análisis no se incluyó en la síntesis de resultados al no haber sido priorizada por el GEG de la Guía de prevención secundaria del ictus.

El GEG sugirió que probablemente se favorecía la intervención, considerando el cierre del FOP seguido de la terapia antiplaquetaria sobre la terapia anticoagulante. Un experto añadió la necesidad de discutir ambas opciones con cada paciente, generando una decisión compartida.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** *costes moderados.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se incluyó ningún estudio ni se priorizó el análisis económico de esta pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** los autores del documento de referencia no identificaron problemas importantes con la alternativa recomendada⁵⁸. Se centraron en la perspectiva del paciente más que en la sociedad al formular la recomendación. Consideraron probable que la implementación de esta

recomendación tuviera un impacto importante en los costes para los financiadores de salud aunque se garantizaría el coste-efectividad debido a que, a corto plazo, el cierre del FOP se asociaría con mayores costes (relacionados con el procedimiento) y a largo plazo el cierre del FOP podría reducir los costes como resultado de la reducción de las tasas de ictus y la reducción de los costes de atención a largo plazo para los pacientes con ictus. Así mismo consideraron que los medicamentos más nuevos costarían más pero requerirían menos seguimiento.

El GEG consideró que con la información facilitada los costes asociados serían desconocidos. Un experto consideró que podrían ser moderados y que podrían compensarse a largo plazo al disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, lo que supondría un moderado ahorro de costes.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se incluyeron estudios económicos en el documento analizado. No se abordó desde la perspectiva de recursos y costes al no priorizarse por el GEG.
- **Consideraciones adicionales:** en general el GEG consideró que la confianza sobre los recursos requeridos no se podía identificar al no disponer de literatura en el marco de evidencia EtD. Un experto consideró que aunque no se contara con documentación se podría confiar en la información disponible en la práctica habitual sobre costes.

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se incluyó ningún estudio y no se analizó ni priorizó de forma explícita el análisis del coste efectividad de las intervenciones.
- **Consideraciones adicionales:** aunque no se incluyó ningún estudio y el GEG no analizó ni priorizó de forma explícita su abordaje, cabe señalar que los autores del documento de referencia consideraron que la intervención sería coste-efectiva ya que aunque a corto plazo el cierre del FOP se asociaría con mayores costes (relacionados con el procedimiento), a largo plazo el cierre del FOP podría reducir los costes como resultado de la reducción de las tasas de ictus y la reducción de los costes derivados de la atención a largo plazo de los pacientes con ictus⁵⁸.

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** *probablemente aumenta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han localizado estudios que analizaran el impacto en la equidad en relación con el tratamiento de pacientes adultos menores de 60 años con ictus criptogénicos o AIT (ambos de perfil embólico) y candidatos a cierre del foramen oval permeable más antiagregación plaquetaria vs. anticoagulación para la prevención secundaria del ictus.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el efecto sobre la equidad era desconocido, aunque algunos miembros pusieron de manifiesto que tener

posibilidad de disponer de ambas opciones de tratamiento podría aumentar la equidad de los pacientes.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizó información cuantitativa o cualitativa sobre la aceptabilidad relacionada con las dos alternativas de tratamiento.

El estudio tomado como punto de partida identificó como aspectos relevantes en la aceptabilidad que los pacientes en tratamiento con cierre del FOP más antiagregantes plaquetarios tendrían la necesidad de evitar las actividades extenuantes durante la recuperación y los pacientes en tratamiento con anticoagulantes deberían limitar las actividades con alto riesgo de lesiones⁵⁸. Señalaron que el tiempo para volver a la actividad laboral dependería de la velocidad de recuperación, además las actividades como conducir o viajar podrían limitarse durante la recuperación.

Por último, identificó la necesidad de aplicar restricciones dietéticas en los pacientes en tratamiento.

No se localizó ningún estudio adicional que analizara o aportara información adicional de interés sobre la aceptabilidad de los pacientes o profesionales en relación con los tratamientos analizados.

- **Consideraciones adicionales:** los expertos del GEG consideraron que la intervención (cierre FOP más antiplaquetarios) probablemente sería aceptada por ambas partes.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han localizado estudios que analizaran la implementación en relación con el tratamiento de pacientes adultos menores de 60 años con ictus criptogénicos o AIT (ambos de perfil embólico) y candidatos a cierre del foramen oval permeable más antiagregación plaquetaria vs. anticoagulación para la prevención secundaria del ictus.
- **Consideraciones adicionales:** los expertos del GEG consideraron que era factible y viable la implementación de las intervenciones evaluadas (cierre FOP más antiplaquetarios vs. anticoagulantes). La información facilitada al GEG para la elaboración de la recomendación se centró en Mir *et al.* 2018⁵⁸. En este documento se consideraron los siguientes aspectos de ambas intervenciones:

Las pruebas y revisiones que requerirían los pacientes serían de 1 o 2 visitas al cardiólogo en los primeros 6 meses seguido de una cita para revisión cada 1-2 años. En relación con la anticoagulación sería necesario realizar analíticas para lograr la dosis adecuada así como controles periódicos. Los expertos identificaron la posibilidad de tomar la medicación tanto en una dosis como en dos. En relación con el procedimiento de cierre FOP señalaron que habitualmente se implantaba utilizando un catéter femoral con anestesia local y sedación moderada o bajo anestesia general. El procedimiento duraría menos de 2 horas y la estancia en el hospital solía ser de 1 día. En relación con la recuperación señalaron que la

mayoría de las actividades se pueden reanudar en unos pocos días, con una recuperación completa en unas pocas semanas. En cuanto a los efectos adversos identificaron la posibilidad de interacción con otros fármacos pudiendo aumentar el riesgo de sangrado y en algunos casos incluso aumentar el riesgo de ictus al reducir el efecto del tratamiento anticoagulante.

Subpregunta 2.2.

¿Podría usarse el cierre del foramen oval permeable (FOP) más antiplaquetarios vs. tratamiento antiplaquetario para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?

Recomendaciones

Tras analizar la evidencia disponible sobre el cierre del foramen oval permeable (FOP) más antiplaquetarios vs. tratamiento antiplaquetario para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP se estableció la siguiente recomendación:

Se sugiere el cierre del foramen oval permeable más antiplaquetarios en lugar de antiplaquetarios en pacientes menores de 60 años con ictus o AIT criptogénicos (ambos de perfil embólico) en los que la causa más probable sea el foramen oval permeable (recomendación débil).

Justificación

A continuación se muestra una breve justificación de una de las recomendaciones, destacando los juicios del GEG en cuanto a los criterios clave que motivaron la recomendación final.

La recomendación débil a favor de la intervención (cierre del FOP seguido de tratamiento antiagregante plaquetario) en el contexto del SNS, fue el resultado de sopesar el balance de los efectos de salud (se consideró que probablemente favorecería a la intervención) así como de los valores y preferencias de los pacientes (se consideró preferente prevenir el ictus frente a otras complicaciones).

El estudio de referencia Mir *et al.* 2018 obtuvo como resultados que el cierre del FOP más antiplaquetarios se asoció a una disminución del riesgo de recurrencia de ictus del 8,7 % a los 3,8 años, aumento de la mortalidad por cualquier causa de 0,6 % (seguimiento a 3,8 años), disminución de AIT de 0,6 % (seguimiento a 3,8 años)⁵⁸. En el caso de los eventos adversos, se observaron menor número de hemorragias mayores en los pacientes tratados con cierre del FOP más antiplaquetarios 0,7 % y de embolismo sistémico (0,1 %), ambos con seguimiento de 3, 8 años. La confianza en los resultados localizados (evidencia disponible) se consideró moderada y a favor de la intervención (cierre del foramen oval permeable más antiplaquetarios), aunque limitada por la incidencia de eventos adversos graves derivados de la intervención. En general se consideró que aunque a corto plazo el dispositivo podría generar un mayor gasto, se vería compensado a largo plazo al disminuir el riesgo de recurrencias. La implantación del cierre del FOP más antiplaquetarios parece viable y probablemente sería aceptado por la población al reducir el riesgo de recurrencia de ictus.

Justificación detallada

A continuación se muestra una justificación más detallada de los juicios del GEG sobre cada uno de los criterios más importantes para la recomendación formulada.

I. Calidad de la evidencia (certeza o confianza en los resultados)

El GEG consideró que en general, la confianza en la evidencia localizada fue moderada en la aparición de nuevos ictus isquémicos y en que la diferencia entre ambas intervenciones era escasa o inexistente en desenlaces o variables como AIT, embolia

sistémica, mortalidad y hemorragia o sangrado mayor. En general se identificó riesgo de sesgo no serio aunque se observó imprecisión seria en todas las variables estudiadas ya fuera por la presencia de intervalos de confianza amplios (incluyendo daños apreciables) como por presentar bajo número de eventos o por ambas.

II. Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes (valores y preferencias)

El GEG consideró los aspectos analizados en el estudio Mir *et al.* 2018 para la síntesis de este apartado⁵⁸.

El estudio Mir *et al.* 2018 incluyó las siguientes consideraciones:

- Para los profesionales y los pacientes sería muy importante obtener una reducción absoluta probable de ictus, por lo que el cierre del FOP más antiplaquetarios se consideró una intervención relevante para ambos.
- En el estudio Mir *et al.* se consideraron variables o desenlaces no priorizados en la Guía de Prevención secundaria del Ictus, como la presencia de fibrilación auricular persistente o la aparición de eventos adversos graves relacionados con el dispositivo o el procedimiento. Al no haberse priorizado no se incluyeron para el análisis de los resultados y la elaboración de las recomendaciones.

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

El cierre del FOP más antiplaquetarios *vs.* tratamiento antiplaquetario se asoció a una disminución del riesgo de recurrencia de ictus del 8,7 % a los 3,8 años. No se observaron diferencias importantes en el resto de desenlaces o variables como AIT (disminución de 0,6 % a los 3,8 años), embolismo sistémico (disminución de 0,1 % a los 3,8 años), mortalidad por cualquier causa (aumento de 0,6 % a los 3,8 años a favor del tratamiento antiplaquetario) o sangrado o hemorragia mayor (disminución de 0,7 % a los 3,8 años).

b) Balance de los efectos

Consideraron que el beneficio era probable y sustancial en reducción de ictus y superior a los efectos indeseables (los beneficios probablemente superarían los daños). Se consideró un resultado de importancia para los pacientes la reducción de ictus y la necesidad de facilitar la decisión compartida. Los resultados obtenidos con el tratamiento del foramen oval permeable (FOP) más antiplaquetarios *vs.* tratamiento antiplaquetario en diferencia de riesgo (efectos absolutos) fueron los siguientes:

En la aparición de nuevo ictus isquémico obtuvo 87 casos menos por 1000 pacientes con un intervalo (IC del 95 %) de 100 ictus menos a 33 ictus menos.

Hemorragia o sangrado mayor: la intervención presentó un efecto absoluto 7 casos menos por 1000 pacientes, con un IC del 95 % de 14 eventos menos a 1 evento más.

AIT: la intervención presentó un efecto absoluto de 6 eventos menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 23 casos menos a 35 casos más), presentando por tanto un intervalo amplio y con la inclusión de valor nulo.

Mortalidad por cualquier causa: la intervención presentó un efecto absoluto de 6 fallecimientos más por 1000 pacientes (IC del 95 % entre 2 fallecidos menos a 341 más).

Embolismo sistémico: la intervención presentó un efecto absoluto de 1 episodio menos por 1000 pacientes (con un IC del 95 % entre 5 casos menos y 36 más).

IV. Uso de recursos y costes

Los expertos del GEG no priorizaron en esta comparación la incorporación de información sobre recursos y costes, no afectando, por tanto, este aspecto a la elaboración de la recomendación. En general, el GEG coincidió con las consideraciones realizadas en el documento de partida⁵⁸. El GEG consideró que a corto plazo el dispositivo podría generar un mayor gasto aunque sería compensado a largo plazo al disminuir el riesgo de recurrencias.

V. Aceptabilidad

Los expertos consideraron que probablemente sería aceptado por la población al reducir el riesgo de recurrencia. Se consideró también como factor que favorecería la aceptabilidad de los profesionales la coherencia con las GPC más recientes y documentos de Sociedades Científicas.

VI. Factibilidad

El GEG consideró que probablemente la incorporación a la práctica clínica de la recomendación (cierre del FOP más antiplaquetarios) sería factible y viable. El GEG propuso señalar que un factor que podría favorecer la factibilidad en la práctica sería la coherencia con las GPC más recientes y los documentos de Sociedades Científicas, del mismo modo que ocurría con la aceptabilidad y la implementación.

VI. Equidad

Los expertos indicaron desconocer si recomendar el tratamiento de cierre de FOP más antiagregantes plaquetarios tendría efecto sobre la equidad aunque probablemente aumentaría al facilitar una alternativa de tratamiento a los pacientes con FOP permeable y candidatos a prevención secundaria de ictus.

De la evidencia a la recomendación

En este apartado se presenta el contenido de la tabla de formulación de recomendaciones (Marco de la evidencia a la recomendación o EtD del inglés *Evidence to Decision*). Para cada criterio se hará constar el juicio sobre el mismo, la evidencia procedente de la investigación y la información adicional recogida de las reuniones de grupo y las consideraciones realizadas por los miembros del GEG:

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** *sí*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** el ictus isquémico representa la tercera causa de muerte y la primera de incapacidad funcional en los países occidentales. A pesar de no disponer de un estudio exhaustivo sobre la etiología del ictus, se considera que hasta un 30 – 40 % son clasificados como de origen indeterminado y que esta proporción podría ser incluso más elevada en el subgrupo de pacientes jóvenes⁶¹.
- **Consideraciones adicionales:** los expertos mostraron consenso en esta apreciación, considerando un problema prioritario tanto por la patología como por la discapacidad asociada a las complicaciones.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** *moderada*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG señaló que probablemente la

intervención de cierre de FOP más antiplaquetarios presentó reducción de riesgo absoluto en el desenlace o variable ictus isquémico (diferencias de riesgos absolutos). En esta variable el IC no incluyó el valor nulo por lo que la confianza en el resultado obtenido sería mayor (confianza moderada). En las variables o desenlaces AIT y mortalidad el IC del 95 % incluyó el valor nulo, por lo que el GEG consideró que ambas intervenciones tendrían escasas diferencias entre ellas y la confianza sería moderada / baja (diferencias de riesgos, efectos absolutos).

- Los valores obtenidos en efectos relativos fueron:
 - Para la variable o desenlace ictus isquémico (considerada como reducción de ictus isquémico) se obtuvo como efecto relativo un OR de 0,12 (IC del 95 % de 0,04 a 0,27).
 - Para la variable o desenlace mortalidad por cualquier causa (considerada como reducción de la misma) se obtuvo una OR de 3,28 (IC del 95 % de 0,20, a 174,22)
 - Para la variable AIT se obtuvo un OR de 0,82 (IC del 95 % de 0,32 a 2,11).
- **Consideraciones adicionales:** algunos expertos destacaron la dificultad para clasificar algunas variables o desenlaces entre efectos adversos y deseables. Por ejemplo, la mortalidad se consideró un efecto deseable al presentar como objetivo la disminución de la misma, aunque si no se consiguiese dicho objetivo, debería incluirse como efecto indeseable. Un miembro del GEG señaló que en los desenlaces AIT y embolismo sistémico el límite superior estuvo a favor de la intervención y el inferior no, por lo que dependiendo de si se considera el límite superior o inferior del IC podría considerarse que la intervención daría diferentes resultados en los pacientes. En general, el GEG consideró que la diferencia entre ambas intervenciones era escasa salvo en la variable ictus isquémico.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** consideraron que probablemente la magnitud de los efectos adversos fue escasa en las variables sangrado o hemorragia mayor y embolia sistémica (confianza moderada / baja). Para la variable o desenlace sangrado o hemorragia mayor se obtuvo un OR de 0,48 (IC del 95 % de 0,20 a 1,12) y para la variable o desenlace embolismo sistémico se obtuvo un OR 0,83 (IC del 95 % de 0,13 a 7,25).
- **Consideraciones adicionales:** el GEG reflexionó sobre el escaso efecto de la intervención (tratamiento del foramen oval permeable más antiplaquetarios) sobre la variable hemorragia grave.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** *moderada*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG acordó que en aquellas variables donde el intervalo de confianza incluyera valores nulos se consideraría como de menor confianza. La principal limitación identificada en los resultados fue la imprecisión de los mismos (intervalos de confianza amplios y bajo número de eventos). No se observó riesgo serio de evidencia indirecta ni de inconsistencia.

La confianza en la evidencia localizada fue moderada en la variable disminución o reducción en la aparición de un nuevo ictus y confianza moderada / moderada-baja en que la diferencia entre ambas intervenciones fuera escasa o inexistente en lo relacionado con variables como mortalidad, hemorragia o sangrado mayor, AIT recurrente y embolia sistémica.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el cierre de FOP más antiplaquetarios reducía la aparición de un nuevo ictus (confianza en moderada) y que en el resto de variables o desenlaces (AIT, mortalidad, sangrado o hemorragia mayor y embolia sistémica) la diferencia entre las dos intervenciones era escasa o ninguna (confianza baja y moderada /baja).

e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** *la incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el documento Mir *et al.* 2018 consideró que, a diferencia del ictus isquémico, los eventos adversos provocados por la intervención no solían provocar discapacidad a largo plazo por lo que los pacientes lo considerarían de menor importancia⁵⁸.
- **Consideraciones adicionales:** no se localizaron estudios cuantitativos o cualitativos que analizaran la incertidumbre o variabilidad sobre cómo los pacientes valoraron los desenlaces incluidos en la guía. En general, el GEG consideró que los pacientes asignaban un alto valor a las intervenciones encaminadas a evitar un ictus isquémico.

f) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG consideró que el cierre del FOP se asoció a una disminución del riesgo de recurrencia de ictus del 8,7 % a los 3,8 años. No se observaron diferencias importantes en el resto de desenlaces o variables como AIT (descenso de 0,6 % a los 3,8 años en pacientes tratados con cierre de FOP más antiplaquetarios), embolismo sistémico (descenso de 0,1 % a los 3,8 años en pacientes tratados con cierre de FOP más antiplaquetarios), mortalidad por cualquier causa (disminución de 0,6 a los 3,8 años a favor del tratamiento antiplaquetario sin cierre) o sangrado o hemorragia mayor (descenso del 0,7 % a los 3,8 años en pacientes tratados con cierre de FOP más antiplaquetarios).

Consideraron que el beneficio era probable y sustancial en reducción de ictus y superior a los efectos indeseables (los beneficios probablemente superarían los daños).

Los resultados obtenidos con el tratamiento del foramen oval permeable (FOP) más antiplaquetarios vs. tratamiento antiplaquetario en diferencia de riesgo (efectos absolutos) fueron los siguientes:

En la aparición de nuevo ictus isquémico obtuvo 87 casos menos por 1000 pacientes tratados mediante el cierre del foramen oval permeable más antiplaquetarios con intervalo de 100 menos a 33 menos, (IC del 95 %). Considerándose la intervención como beneficiosa.

En el resto de variables se observó que sobre la variable AIT la intervención (cierre del foramen oval permeable más antiplaquetarios) presentó un efecto absoluto de 6 AIT menos por 1000 pacientes tratados (IC del 95 % entre 34 casos menos a 15 casos más), en el desenlace mortalidad por cualquier causa, la intervención cierre del foramen oval permeable más antiplaquetarios presentó un efecto absoluto de 6 fallecimientos más por 1000 pacientes tratados (IC del 95 % entre 3 casos menos y 9 más) y sobre el embolismo sistémico, la intervención presentó un efecto absoluto de 1 evento menos por 1000 pacientes (IC del 95 % entre 6 casos menos y 4 más). En cuanto al sangrado mayor, la intervención presentó un efecto absoluto de 6 sangrados mayores menos por 1000 pacientes tratados con cierre del foramen oval permeable más antiplaquetarios (IC del 95 % de 14 menos a 1 más). En estos casos se consideró que la intervención presentó escasa o nula diferencia entre ambos tratamientos y a la confianza en los resultados sería menor que en la variable nuevo ictus (por la presencia de valores nulos en los intervalos de confianza).

- **Consideraciones adicionales:** en general, el GEG consideró que probablemente la evidencia disponible favorecía a la intervención (cierre de FOP más antiplaquetarios) dado que la variable o desenlace más relevante (reducción en la aparición de un nuevo ictus) obtuvo resultados a favor de la intervención y sin incluir el valor nulo en su intervalo de confianza (certeza / confianza moderada en los resultados analizados). Otra variable relevante fue la aparición de hemorragias graves, en este caso el GEG consideró que probablemente la intervención (cierre de FOP más antiplaquetarios) tendría escaso o nulo efecto sobre ella y que la diferencia entre ambos tratamientos sería escasa (certeza moderada / baja).

El GEG consideró que probablemente había poca o ninguna diferencia (al tratar a los pacientes con la intervención o el comparador) en las variables o desenlaces en la que la confianza fue menor (nuevo AIT, mortalidad por cualquier causa y embolismo sistémico).

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos necesarios (costes)?

- **Juicio:** *reducción de costes moderada.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se analizó la magnitud de los recursos necesarios para realizar la implementación de la intervención y comparación propuestas (no se incluyó ningún estudio para este análisis).
- **Consideraciones adicionales:** el GEG no priorizó el análisis económico de esta pregunta, en general consideraron que los costes serían moderados, aunque a largo plazo podría conllevar una reducción de costes, de forma moderada, al asociarse a una disminución del número de ictus. Los autores de la referencia utilizada como punto de partida no realizaron evaluaciones económicas ni análisis sobre los recursos y costes necesarios para la elaboración de las recomendaciones, aunque identificaron que no observaron problemas o limitaciones importantes con ninguna de las dos alternativas propuestas desde la perspectiva del paciente⁵⁸.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*

- **Evidencia procedente de la investigación:** no se incluyó ningún estudio que analizara los recursos incluidos por lo que no se analizó la confianza o certeza de la evidencia.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el estudio tomado como punto de partida se centró en la perspectiva del paciente más que en la sociedad para formular la recomendación⁵⁸. Señalaron que era probable que esta recomendación tuviera un impacto importante en los costes por lo que los autores consideraron que los gestores analizarían y elaborarían los datos y estudios de coste-efectividad con precisión. Identificaron que, a corto plazo, el cierre del FO se asoció con mayores costes derivados del procedimiento, sin embargo, a largo plazo, podría reducir los costes como resultado de la reducción de las tasas de ictus y los costes derivados de sus cuidados. Estos aspectos fueron desarrollados como consideraciones ya que no se elaboraron estudios de coste efectividad para la síntesis de este apartado.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG no consideró prioritaria la elaboración de estudios de coste efectividad en esta pregunta. En general, teniendo en cuenta la información facilitada en los EtD consideraron que probablemente favorecería la intervención de cierre del FOP más antiplaquetarios.

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** *probablemente aumenta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que analizaran el impacto en la equidad en relación con el cierre del foramen oval permeable más antiplaquetarios en lugar de antiplaquetarios en pacientes menores de 60 años con ictus o AIT criptogénicos (ambos de perfil embólico) en los que la causa más probable fuera el foramen oval permeable.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el efecto sobre la equidad era desconocido. Algunos de los miembros del GEG pusieron de manifiesto que la equidad podía estar aumentada al poder disponer de una nueva alternativa de tratamiento, aunque en este aspecto no existió consenso.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizó ningún estudio que abordara específicamente la aceptabilidad (barreras, facilitadores, limitaciones...) por parte de los pacientes o los profesionales.

El panel de expertos del estudio Mir *et al.* publicado en el año 2018 consideró que la probable reducción absoluta del ictus tras el tratamiento mediante el cierre del FO más antiplaquetarios del 8,7 % en 5 años era un efecto muy importante⁵⁸. Los pacientes que participaron en el estudio se mostraron preocupados por los posibles eventos adversos graves relacionados con el dispositivo o el procedimiento de cierre de FO, sin embargo, estos eventos, a diferencia del ictus no solían provocar

discapacidad a largo plazo por lo que los consideraron de menor importancia.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el cierre de FOP más antiplaquetarios probablemente sería bien aceptado por pacientes y por profesionales.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** en el documento de referencia (Mir *et al.* 2018) se consideró factible la implementación, sin aportar mayor detalle al respecto, salvo aspectos técnicos relacionados con el seguimiento del paciente (disponibles en el marco EtD).
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que la implementación del tratamiento mediante el cierre de FOP más tratamiento antiplaquetario sería factible en nuestro SNS.

Subpregunta 2.3.

¿Podría utilizarse tratamiento anticoagulante vs. antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?

Recomendaciones

Tras analizar la evidencia disponible sobre el tratamiento anticoagulante vs. antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con foramen oval permeable se propone la siguiente recomendación:

En pacientes que optan por recibir tratamiento médico solo, sin cierre del FOP, se podría recomendar un medicamento antiplaquetario o la anticoagulación dado que la comparación sugiere que ambos tratamientos presentan un efecto similar (recomendación débil).

Justificación

A continuación se muestra una breve justificación de una de las recomendaciones, destacando los juicios del GEG en cuanto a los criterios clave que motivaron la recomendación final.

El uso de anticoagulación en pacientes con ictus criptogénico y FOP no mostró diferencias con respecto a los efectos deseables (disminución del riesgo de ictus o AIT) ni en cuanto a la aparición de efectos adversos (sangrado o hemorragia mayor) en relación con el tratamiento antiplaquetario por lo que no se dispuso de resultados que permitieran recomendar la anticoagulación frente a la antiagregación. Además, se observó que probablemente había poca o ninguna diferencia en la variable mortalidad, AIT o embolia sistémica (evidencia de calidad moderada/baja).

La baja confianza en la evidencia y la variabilidad en los valores y preferencias de los pacientes limitarían la confianza en los resultados.

Justificación detallada

A continuación se muestra una justificación más detallada de los juicios del GEG sobre cada uno de los criterios más importantes para la recomendación formulada.

I. Calidad de la evidencia (certeza)

En general, la certeza o confianza en la evidencia localizada fue moderada / baja al presentar los resultados intervalos de confianza de los valores absolutos que incluyeron el valor nulo (nuevo ictus, AIT, mortalidad, hemorragia, embolia sistémica). Los expertos consideraron que había escasa o ninguna diferencia en la aparición de nuevos ictus isquémicos entre los dos tratamientos comparados, así como en las variables o desenlaces mortalidad, AIT y embolia sistémica.

En general, se observaron limitaciones por imprecisión en las variables nuevo ictus isquémico y mortalidad por cualquier causa. Se consideró riesgo de sesgo serio en el desenlace sangrado mayor y embolismo sistémico. Se consideró riesgo no serio en el desenlace o variable AIT.

II. Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes (valores y preferencias)

El GEG y el documento de referencia consideraron que podría esperarse variabilidad sustancial, incierta o dudosa⁵⁸. Consideraron que un paciente típico asignaría un valor alto a una posible reducción absoluta del ictus con una anticoagulación del 7,1 % en 5 años y, por lo tanto, valoraría el posible beneficio en la reducción del ictus por encima del probable aumento del riesgo de hemorragia mayor.

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

En el análisis del tratamiento anticoagulante *vs.* antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con foramen oval permeable se observaron los siguientes resultados (riesgo relativo): riesgo de nuevos ictus isquémico presentó un OR = 0,27 (IC del 95 %, 0,03 a 1,21), aparición de AIT presentó un OR = 0,65, con IC del 95 % de 0,19 a 1,98, mortalidad por cualquier causa presentó un OR = 4,81 (IC del 95 % entre 0,31 y 224,43) y sangrado o hemorragia mayor presentó OR = 1,90 (IC del 95 % entre 0,68 a 5,35). No se observaron casos de embolismo sistémico.

En valores absolutos (diferencia de riesgo) se observaron los siguientes resultados: en la variable o desenlace nuevo ictus 71 casos menos por 1000 pacientes (IC del 95 %, entre 100 casos menos y 17 casos más), en la variable AIT se observaron 12 casos menos por 1000 pacientes (IC del 95 %, entre 34 menos y 27 más), en la mortalidad por cualquier causa se observaron 10 fallecimientos más por 1000 pacientes (IC del 95 %, entre 3 menos y 57 más), en la variable sangrado mayor o hemorragia se observaron 12 casos más por 1000 (IC del 95 %, 5 casos menos a 65 más). No se observaron casos de embolismo sistémico.

b) Balance de los efectos

La recomendación elaborada fue el resultado de considerar fundamentalmente la diferencia de riesgos en efectos absolutos. Se consideraron las variables aparición de un nuevo ictus y hemorragia como las más relevantes. En ambos casos el balance de los efectos de salud probablemente no favorecía a la intervención o a la comparación (anticoagulación *vs.* antiagregación). La baja confianza en la evidencia y la variabilidad en los valores y preferencias de los pacientes mostrada en la evidencia incorporada en el marco EtD limitaron aún más la confianza en los resultados.

El balance entre los beneficios y los riesgos no mostraron valores absolutos a favor del comparador o la intervención (anticoagulación *vs.* antiagregación). En valores absolutos (diferencia de riesgo) se observaron los siguientes resultados: en la variable o desenlace nuevo ictus 71 casos menos por 1000 pacientes tratados con anticoagulantes *vs.* antiagregación (IC del 95 %, entre 100 casos menos y 17 casos más), en la variable AIT se observaron 12 casos menos por 1000 pacientes tratados con anticoagulantes *vs.* antiagregación (el IC del 95 %, entre 34 menos y 27 más), en la mortalidad por cualquier causa se observaron 10 fallecimientos más por 1000 pacientes tratados con anticoagulantes *vs.* antiagregación (IC del 95 %, entre 3 menos y 57 más), en la variable sangrado mayor o hemorragia se observaron 12 casos más por 1000 tratados con anticoagulantes *vs.* antiagregación (IC del 95 %, 5 casos menos a 65 más). No se observaron casos de embolismo sistémico.

IV. Uso de recursos y costes

El GEG no ha realizado comentarios sobre este aspecto.

V. Aceptabilidad

El GEG no ha realizado comentarios sobre este aspecto.

VI. Factibilidad

El GEG no ha realizado comentarios sobre este aspecto.

VII. Equidad

El GEG no ha realizado comentarios sobre este aspecto.

De la evidencia a la recomendación

En este apartado se presenta el contenido de la tabla de formulación de recomendaciones (Marco de la evidencia a la recomendación o EtD del inglés *Evidence to Decision*). Para cada criterio se hará constar el juicio sobre el mismo, la evidencia procedente de la investigación y la información adicional recogida de las reuniones de grupo y las consideraciones realizadas por los miembros del GEG:

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** *sí*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** se ha observado asociación entre FOP e ictus de tipo criptogénico en algunas series de pacientes jóvenes estudiados con ecocardiograma transesofágico. Estas series presentaron valores superiores al 60 %.

En EE.UU. se estima que entre 30 000 y 70 000 de los ictus ocurridos en un año podrían ser secundarios a una embolia paradójica producida a partir de un FOP⁶³.

Por estas circunstancias, puede considerarse un problema prioritario de salud, así como por la mortalidad y la discapacidad asociada al ictus criptogénico secundario a la presencia de FOP.

Como alternativas de tratamiento se han propuesto los fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios por lo que se plantean como pregunta a responder en esta guía.

- **Consideraciones adicionales:** en general, el GEG consideró que la presencia de FOP era un problema relevante y prioritario de salud tanto por la mortalidad como por la discapacidad asociada al ictus criptogénico secundario a la presencia de FOP.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** los expertos del documento Mir *et al.* 2018 señalaron que los pacientes en tratamiento con anticoagulantes podrían presentar menos ictus isquémicos que los pacientes tratados con antiplaquetarios, aunque el IC del efecto relativo incluyó el valor nulo: OR 0,27 (IC del 95 % de 0,03 a 1,21). En los efectos absolutos (diferencia de riesgos) se observaron 71

menos por 1000 (IC del 95 % de 100 eventos o ictus isquémicos menos a 17 eventos más). Realizaron una curva de *Kaplan-Meier* con datos de tiempo hasta el evento y este análisis sugirió una tasa más baja de ictus en pacientes que recibieron anticoagulantes frente a los que recibieron antiplaquetarios.

En cuanto al riesgo de sufrir un nuevo AIT, los expertos del documento obtuvieron un OR de 0,65, (IC del 95 % de 0,19 a 1,98) como efecto relativo.

En general, los expertos consideraron que podría haber escasa o ninguna diferencia entre tratar con anticoagulantes o tratar con tratamiento antiplaquetarios y que la confianza en los resultados obtenidos era baja.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que la magnitud del efecto en el ictus isquémico y AIT (reducción de riesgo absoluto) sería insignificante o pequeña a favor de la intervención (anticoagulación) aunque pusieron de manifiesto la incertidumbre existente, que podría llevar a considerar que en la práctica podría ser variable. Los intervalos de confianza de los valores absolutos incluyeron el valor nulo por lo que los valores obtenidos no serían extrapolables ni concluyentes.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** los expertos del documento Mir *et al.* 2018 obtuvieron en el desenlace mortalidad por cualquier causa un efecto relativo de OR = 4,81 (IC del 95 % de 0,31 a 224,43) y un efecto absoluto (diferencia de riesgos) de 10 fallecimientos más por 1000 pacientes (IC del 95 % de 3 menos a 357 más).

En el desenlace o variable hemorragia grave se observó un efecto relativo de OR = 1,90 (IC del 95 % de 0,68 a 5,35) y un efecto absoluto (diferencia de riesgo) de 12 sangrados más por 1000 pacientes (IC del 95 % de 5 menos a 65 más).

En general, consideraron que podría haber escasa o ninguna diferencia entre tratar con anticoagulantes o tratar con tratamiento antiplaquetarios y que la confianza en los resultados obtenidos era baja.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el intervalo de confianza de los efectos indeseables (efectos relativos y absolutos) presentó escasa o pequeña magnitud, aunque algunos consideraron que podría ser variable. En todos los casos se consideró que el intervalo de confianza incluyó el valor nulo por lo que la confianza en los resultados se consideró baja.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** *baja*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** en el documento Mir *et al.* publicado en el año 2018 se identificó que la confianza o la certeza general de la evidencia localizada fue baja⁵⁸. Los criterios que llevaron a considerar la confianza baja fueron la imprecisión de los resultados debida al limitado número de eventos registrados y a la presencia de intervalos de confianza poco precisos (amplios y con valores nulos). El documento recogió que su panel de expertos consideró que tenían mayor confianza en el resultado obtenido en el desenlace hemorragia grave que en los demás desenlaces, considerando la variable o desenlace hemorragia mayor de certeza o confianza moderada.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que la confianza en los resultados obtenidos fue baja o muy baja debido a la presencia de imprecisión en los desenlaces (escaso número de eventos e intervalos de confianza amplios y con valores nulos). El hecho de incluir valores nulos en el intervalo de confianza hizo que los resultados analizados se consideraran de baja confianza, siendo así coherente con el resto de las comparaciones realizadas en la guía.

e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** *la incertidumbre o la variabilidad probablemente sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** una revisión sistemática y un estudio primario analizaron valores y preferencias sobre el tratamiento de tromboprolifaxis de pacientes con fibrilación auricular, aunque no estuvieron centrados en la prevención secundaria de ictus^{4,64}. Estos documentos observaron variabilidad en los resultados obtenidos, sin embargo, ambos sugirieron que los pacientes valoraron la prevención de ictus considerablemente más de lo que les preocupaba el riesgo de hemorragia. Señalaron que existió una incertidumbre sustancial en las estimaciones para la reducción de ictus y que probablemente la forma en que esta incertidumbre influye en las decisiones variaría sustancialmente. Mir *et al.* 2018 identificó que podría esperarse variabilidad sustancial, incierta o dudosa y pusieron de manifiesto la opción de plantear a los pacientes las opciones terapéuticas posibles, considerando que el proceso de toma de decisiones compartida se trataría de un ideal⁵⁸.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que probablemente existiría incertidumbre o variabilidad importantes en la forma en que los pacientes valorarían los desenlaces principales al considerarse la presencia de valores imprecisos (fundamentalmente por incluir valores nulos en los intervalos de confianza de los resultados analizados), presentar riesgos de sesgos y baja confianza en los resultados obtenidos. Por este motivo, el GEG elaboró una recomendación débil para la pregunta planteada.

f) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *no favorece ni a la intervención ni a la comparación.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** Mir *et al.* 2018 consideraron que la anticoagulación versus la terapia antiplaquetaria podría disminuir la aparición de ictus isquémico (reducción del riesgo absoluto del 7,1 % en 5 años) probablemente aumenta el sangrado o hemorragia mayor (aumento del riesgo absoluto del 1,2 % en 5 años, evidencia de calidad moderada) y probablemente tiene poca o ninguna diferencia en la mortalidad, AIT y embolia sistémica⁵⁸. La razón principal por la que el panel de Mir *et al.* 2018 realizó una recomendación débil para la anticoagulación versus la terapia antiplaquetaria es que identificaron ausencia de confianza en el beneficio de la anticoagulación para evitar ictus isquémico (resultado considerado de alto valor para el paciente). Otra razón que impulsó esta recomendación débil es que la anticoagulación probablemente aumentaría el sangrado mayor por lo que el panel consideró que el beneficio posiblemente superaría con menos claridad las consecuencias indeseables de la anticoagulación versus la terapia antiplaquetaria.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el balance entre el riesgo y el beneficio mostró un beneficio neto escaso a favor de la anticoagulación, con limitada diferencia entre las alternativas propuestas. Se consideró que los resultados obtenidos no favorecían claramente a la intervención o a la comparación.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** *desconocido*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se identificó ningún estudio cualitativo o cuantitativo que analizara resultados relacionados con la magnitud de los recursos requeridos (costes). El documento de partida Mir *et al.* 2018 señaló que no se observaron problemas o limitaciones importantes (relacionados con aspectos económicos) con ninguna de las dos alternativas propuestas⁵⁸. Este documento se centró en la perspectiva del paciente más que en la perspectiva de la sociedad y recomienda la anticoagulación sobre la antiagregación.

Identificaron que era probable que la implementación de la recomendación tuviera un impacto importante en los costes para los financiadores de salud, aunque a pesar de esto creyeron que se garantizaría el coste-efectividad. Estas consideraciones se llevaron a cabo sin incluir ningún análisis específico por lo que se facilitaron al GEG como “consideraciones de grupo o panel identificadas”. El GEG no se decantó por ninguna de las dos alternativas analizadas (anticoagulación o antiagregación).

- **Consideraciones adicionales:**
El GEG consideró que la magnitud de los costes sería desconocida o variable según el contexto y que no influiría en la recomendación entre anticoagulación y antiagregación en pacientes que optasen por recibir tratamiento médico solo, sin cierre del FOP. En estos pacientes se consideró que podría recomendarse un medicamento antiplaquetario o la anticoagulación dado que la comparación sugería que ambos tratamientos presentaban un efecto similar.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se facilitó al GEG ningún estudio cualitativo o cuantitativo sobre los recursos requeridos.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG puso de manifiesto que al no haberse analizado ningún estudio que incluyera información sobre recursos y costes, no se podría analizar la confianza en la misma.

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *desconocido*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se facilitó al GEG ningún estudio cualitativo o cuantitativo sobre los recursos requeridos en relación con el coste-efectividad de la anticoagulación o la antiagregación.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG hizo hincapié en que no se incluyó ningún estudio por lo que se desconocía la relación coste-efectividad de la anticoagulación y la antiagregación.

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** *probablemente sin impacto.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que analizaran el impacto en la equidad en relación con el tratamiento anticoagulante vs. antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con foramen oval permeable.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el impacto de la recomendación en la equidad sería desconocido.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que analizaran la aceptabilidad en relación con el tratamiento anticoagulante vs. antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con foramen oval permeable.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que la mayoría de los profesionales y pacientes aceptarían la recomendación propuesta, aunque sus opiniones estuvieron muy divididas, mostrando en ocasiones que la opción de “desconocido” podría haber sido una buena opción de haber estado disponible entre las alternativas a elegir.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que analizaran la factibilidad en la implementación en relación con el tratamiento anticoagulante vs. antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con foramen oval permeable.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró “probablemente factible” la implementación de la recomendación propuesta. Dos miembros pusieron de manifiesto la variabilidad en la factibilidad dada la ausencia de evidencia sobre los resultados a favor de una u otra opción.

Se localizó una referencia bibliográfica sobre el tema en la que se recogían las indicaciones en otros ámbitos⁵⁹. Esta referencia se facilitó al GEG para su valoración desde la perspectiva de la viabilidad y la aceptabilidad.