

Guía de Práctica Clínica sobre prevención secundaria de ictus. Actualización

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD



MINISTERIO
DE SANIDAD



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

guiasalud.es

Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fomento al Progreso y Salud

Guía de Práctica Clínica sobre prevención secundaria de ictus. Actualización

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD



Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Año de edición: 2023

Edita: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Edita AETSA — Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud y Consumo.

Junta de Andalucía

ISBN: 978-84-09-47085-3

NIPO:

DOI:

DL: SE 814-2023

Maquetación:  | Estrella Chacón

GPC sobre prevención secundaria de ictus. Actualización: Este documento ha sido realizado por AETSA — Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 8 de noviembre de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017).

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre prevención secundaria de ictus. Actualización. Guía de Práctica Clínica sobre prevención secundaria de ictus. Actualización. Ministerio de Sanidad. AETSA-Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2023. Guías de Práctica Clínica en el SNS.

Índice

Presentación	7
Autoría y colaboraciones	9
Preguntas para responder.....	13
Resumen de las recomendaciones de la GPC.....	17
1. Introducción	19
2. Alcance y objetivos	23
3. Metodología	25
4. Capítulo 1: Tratamiento antitrombótico en prevención secundaria de ictus	35
Subpregunta 1.1	36
Subpregunta 1.2	47
Subpregunta 1.3	56
Subpregunta 1.4	65
Subpregunta 1.5	74
5. Capítulo 2: Foramen oval permeable, ictus y tratamiento antitrombótico	87
Subpregunta 2.1	88
Subpregunta 2.2	98
Subpregunta 2.3	106
6. Capítulo 3: Enfermedad valvular cardiaca, ictus y tratamiento antitrombótico.....	115
Subpregunta 3.1	116
Subpregunta 3.2	121
Subpregunta 3.3	126
7. Capítulo 4: Actitud terapéutica en pacientes con hemorragia intracerebral durante el tratamiento con antitrombóticos.....	133
8. Difusión e implementación.....	135
9. Líneas de investigación futura	137
10. Plan de actualización	139
Anexos	141
Anexo 1: Información para pacientes	141
Anexo 2: Glosario, acrónimos y abreviaturas.....	171
Bibliografía	173

Presentación

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla, han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), «conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes».

Entre las prioridades del Ministerio de Sanidad se encuentra consolidar la elaboración de GPC, coordinadas desde GuíaSalud, en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS). Es en este contexto en el que se enmarca la Guía de Práctica Clínica sobre prevención secundaria de ictus, actualizada en los aspectos relacionados con el uso del tratamiento antitrombótico para la prevención de ictus isquémico de origen cardioembólico.

Existe un aumento progresivo de toma de conciencia sobre la importancia que tienen las enfermedades cerebrovasculares y, en particular, el ictus, como problemas clínicos y sociosanitarios. El ictus es una causa importante de mortalidad y morbilidad cognitiva y física en todo el mundo, que afecta a los pacientes y a sus familias, con un impacto creciente en los costes sociales y económicos.

De forma paralela, el cuerpo de conocimiento sobre la prevención, el tratamiento y la rehabilitación de las personas con ictus también se ha incrementado. Además se ha puesto de manifiesto el valor de los estilos de vida y del tratamiento de los factores de riesgo en la prevención de esta enfermedad. Hemos aprendido a limitar la afectación neurológica con la terapia trombolítica, que minimiza el daño cerebral. Pero, sobre todo, hemos aprendido que el tiempo de reacción en todos los niveles de atención y la especialización profesional de todos ellos, es crucial para lograr el tratamiento efectivo y para reducir las consecuencias de esta enfermedad sobre la salud. La atención sanitaria al ictus ha mostrado así su complejidad, ya que implica intervenciones preventivas, terapéuticas y de manejo clínico, que deben ejecutarse de manera coordinada y, sobre todo, a su tiempo.

Disponer de una Guía de Práctica Clínica sobre prevención secundaria de ictus ayudará a disminuir la variabilidad de la práctica clínica en el tratamiento antitrombótico de estos pacientes, así como a facilitar la accesibilidad y la equidad en su atención sanitaria. Además, esperamos que la incorporación de los pacientes en el desarrollo de la Guía, permita facilitar los procesos de comunicación y toma de decisiones compartida entre los pacientes y sus familiares y los profesionales implicados.

Esta Guía es el resultado del trabajo de un amplio grupo de profesionales expertos. En el grupo de trabajo han participado también familiares y cuidadores, y se ha tenido en cuenta la evidencia cualitativa sobre sus experiencias y valores. Aunque se hayan identificado limitaciones en la evidencia científica, creemos que las recomendaciones elaboradas contribuirán a mejorar la calidad asistencial, ayudarán a disminuir la variabilidad de la práctica clínica y favorecerán los procesos de comunicación y la toma de decisiones compartida.

Desde la Dirección General de Salud Pública, agradecemos a todas estas personas el trabajo realizado, y esperamos que esta Guía sirva para ayudar a profesionales y pacientes mejorando la asistencia de la prevención secundaria de ictus.

Pilar Aparicio Azcárraga
Directora General de Salud Pública

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Prevención Secundaria de Ictus. Actualización.

Gonzalo Barón Esquivias. Médico especialista en Cardiología.
Coordinador de Área del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario
Virgen del Rocío. Sevilla.

José Luis Castro Campos. Farmacéutico de Atención Primaria.
Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

Raúl García Estepa. Farmacéutico. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Secretaría General de Salud Pública e I+D+i en Salud.
Consejería de Salud y Consumo. Sevilla.

Rebeca Isabel Gómez. Documentalista. Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud. Consejería de Salud y Consumo. Sevilla.

Sergio Márquez Peláez. Economista. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Secretaría General de Salud Pública e I+D+i en Salud.
Consejería de Salud y Consumo. Sevilla.

Juan Máximo Molina Linde. Psicólogo. Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud. Consejería de Salud y Consumo. Sevilla.

Ana Moreno Verdugo. Enfermera de Familia. Coordinadora de Cuidados UGC M^a
Fuensanta Pérez Quirós. Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla.

Francisca Pérez Fuentes. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
Directora del Centro Salud Linarejos. Jaén.

Manuel Rodríguez Yáñez. Médico especialista en Neurología. Unidad de Ictus. Servicio de
Neurología del Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

José Manuel Santos Lozano. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro
de Salud San Pablo. Distrito Sanitario de Atención Primaria. Sevilla.

Jesús Francisco Sierra Sánchez. Farmacéutico. Jefe de Sección de la UGC Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz.

Coordinación clínica

Luis Castilla Guerra. Médico especialista en Medicina Interna. Unidad de Riesgo Vascular del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Francisco Moniche Álvarez. Médico especialista en Neurología. Jefe de Sección. UGC Neurología y Neurofisiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Coordinación metodológica

Ana María Carlos Gil. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Secretaría General de Salud Pública e I+D+i en Salud. Consejería de Salud y Consumo. Sevilla.

Trinidad Sabalette Moya. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud. Consejería de Salud y Consumo. Sevilla.

Colaboración

Pablo Alonso Coello. Asesoría metodológica en la elaboración de perfiles y marcos EtD. Consultoría metodológica. Centro Cochrane Iberoamericano. Barcelona.

Carlos Canelo Aybar. Asesoría metodológica en la elaboración de perfiles y marcos EtD. Consultoría metodológica. Centro Cochrane Iberoamericano. Barcelona.

Patricia Gavín Benavent. Técnico de Área de Decisiones Basadas en la Evidencia. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Apoyo y seguimiento en la elaboración de la GPC en todos sus aspectos y apartados. Revisión interna.

Eduardo Martínez Vila. Médico especialista en Neurología. Director del Departamento de Neurología de la Clínica Universidad de Navarra.

Lucía Prieto Remón. Técnico de Área de Decisiones Basadas en la Evidencia. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Asesoría para la elaboración de los documentos para pacientes.

Maria José Torrente Sánchez. Asociación de pacientes de daño cerebral BRADA. Almería.

María José Vicente Edo. Técnico de Área de Decisiones Basadas en la Evidencia. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Asesoría para la elaboración de los documentos para pacientes.

Revisión externa

Marta Álvarez de Cienfuegos Hernández. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Consultorio Encinas Reales, ZBS Benamejí, Córdoba, Área sanitaria Córdoba Sur. Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC).

Manuel Anguita Sánchez. Médico especialista en Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Sociedad Española de Cardiología.

Ana Barragán. Médico especialista en Neurología. Unidad Neurovascular del Servicio de Neurología. HUV Macarena. Sevilla.

José María Cepeda Rodrigo. Médico especialista en Medicina Interna. Jefe de Servicio del Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Reyes de Torres. Médico especialista en Neurología. Unidad Neurovascular. Servicio de Neurología. HUV Macarena. Sevilla.

Ana Domínguez. Médico especialista en Neurología. Unidad Neurovascular. Servicio de Neurología. HUV Macarena. Sevilla.

Alejandro Fuerte. Médico especialista en Neurología. Unidad Neurovascular. Servicio de Neurología. HUV Macarena. Sevilla.

Joan Montaner. Médico especialista en Neurología. Jefe de Servicio de Neurología. HUV Macarena. Sevilla. Coordinador del Plan Andaluz de Atención al Ictus. Sevilla.

Soledad Pérez-Sánchez. Médico especialista en Neurología. Unidad Neurovascular. Servicio de Neurología. HUV Macarena. Sevilla.

Estela Sanjuan. Doctora por la Universitat de Girona. Diplomada en enfermería. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Coordinadora del Grupo de estudio Neurovascular de la Sociedad española de Enfermería Neurológica.

Patricia Simal. Médico especialista en Neurología. Coordinadora científica de la Estrategia de Ictus del Sistema Nacional de Salud. Madrid.

Agradecimientos

María José Gamero Gómez. Secretaria de Administración,
por su colaboración en la organización y logística.

María José Molina Rueda. Epidemióloga, Distrito Granada,
por su participación en la reunión inicial, contribuyendo a delimitar el alcance de la Guía
de Práctica Clínica (GPC).

Antonio Romero Tabares. Jefe de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Secretaría General de Salud Pública e I+D+i en Salud. Consejería de Salud y Consumo
por la organización de la revisión externa.

Sociedades, asociaciones y entidades colaboradoras

La revisión externa de la GPC ha sido realizada por miembros de
Sociedades y profesionales identificados por Estrategias y Planes de ictus.
Además, la GPC ha sido revisada por familiares y cuidadores de la Asociación de
pacientes que se cita a continuación:

Asociación de pacientes de daño cerebral BRADA de Almería.

Plan Andaluz de Atención al Ictus.

Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC).

Sociedad Española de Cardiología (SEC).

Sociedad Española de Enfermería Neurológica (SEDENE).

Grupo de Enfermedades Neurovasculares (GEN-SEDENE).

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Exposición pública: Esta GPC ha sido sometida a un proceso de Exposición Pública. El listado completo de los grupos de interés que han participado en el proceso de exposición pública está disponible en la web de GuíaSalud: www.guiasalud.es.

Declaración de intereses: Todos los miembros del Grupo de Trabajo (miembros del grupo elaborador de la guía), así como las personas que han participado en la colaboración, han realizado la declaración de interés y se encuentra en en la web de GuíaSalud: www.guiasalud.es.

Preguntas para responder

A continuación se identifican las preguntas priorizadas por el GEG con más necesidades de actualización de la Guía del ictus del año 2008 (Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus 2008). El procedimiento de obtención y la composición del GEG se detallan en el apartado Metodología.

PREGUNTA CLÍNICA N° 1

En pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) reduce el riesgo de nuevos episodios?

SUBPREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA PREGUNTA

Subpregunta 1. 1: En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse apixabán 5 mg 2 veces al día?

Subpregunta 1. 2: En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse dabigatrán 110 mg 2 veces al día?

Subpregunta 1. 3: En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse dabigatrán 150 mg 2 veces al día?

Subpregunta 1. 4: En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse edoxabán 60 mg una vez al día?

Subpregunta 1. 5: En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse rivaroxabán a dosis 15-20 mg/24 horas?

PREGUNTA CLÍNICA N° 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?

SUBPREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA PREGUNTA

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?

PREGUNTA CLÍNICA N° 3

En pacientes con prótesis valvular cardiaca, estenosis mitral y/o prolapso de la válvula mitral y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) reduce el riesgo de nuevos episodios?

SUBPREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA PREGUNTA

Subpregunta 3. 1: Podría usarse la anticoagulación oral vs. tratamiento con antiagregantes plaquetarios para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prolapso de la válvula mitral?

Subpregunta 3. 2: ¿Podrían usarse anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con estenosis mitral?

Subpregunta 3. 3: ¿Podrían usarse anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prótesis valvular?

PREGUNTA CLÍNICA N° 4

¿Cuál es la actitud terapéutica que hay que adoptar en un paciente que presenta una hemorragia intracerebral durante el tratamiento con antitrombóticos?

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad de la evidencia	Interpretación	Símbolo
Alta	Confianza alta en que el verdadero efecto está cercano al estimativo del efecto	⊕⊕⊕⊕
Moderada	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.	⊕⊕⊕○
Baja	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.	⊕⊕○○
Muy baja	Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.	⊕○○○

Fortaleza de las recomendaciones	Interpretación	Símbolo
Fuerte a favor de una intervención	Confianza en que los efectos deseados de la intervención superan a los no deseados	↑↑
Débil a favor de una intervención	Los efectos deseables probablemente superan a los efectos no deseables pero con una incertidumbre apreciable	↑?
Fuerte en contra de una intervención	Confianza en que los efectos no deseados de la intervención superan los deseados	↓↓
Débil en contra de una intervención	Los efectos no deseables probablemente superan a los efectos deseables pero con una incertidumbre apreciable	↓?

Resumen de las recomendaciones de la GPC

En pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) reduce el riesgo de nuevos episodios?

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones
Débil	En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular se sugiere utilizar apixabán frente a warfarina.
Débil	En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular se sugiere utilizar dabigatrán 110 mg 2 veces al día frente a warfarina.
Débil	En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular se sugiere utilizar dabigatrán 150 mg 2 veces al día frente a warfarina.
Débil	En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular, se sugiere utilizar edoxabán frente a warfarina.
Débil	En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular se sugiere utilizar rivaroxabán frente a warfarina.

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?

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones
Débil	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.
Débil	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.
Débil	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.

En pacientes con prótesis valvular cardiaca, estenosis mitral y/o prolapso de la válvula mitral y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) reduce el riesgo de nuevos episodios?

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones
Débil	En pacientes con indicación de prevención secundaria de ictus y prolapso de la válvula mitral se sugiere no utilizar anticoagulantes frente a antiagregantes plaquetarios.
Débil	En pacientes con indicación de prevención secundaria de ictus y estenosis mitral moderada o grave se sugiere no utilizar anticoagulantes orales directos frente a anticoagulantes orales antivitamina K.
Débil	En pacientes con indicación de prevención secundaria de ictus y prótesis valvular cardiaca mecánica se sugiere no utilizar anticoagulantes orales directos frente a anticoagulantes antivitamina K.

1. Introducción

1.1. Antecedentes e importancia de la prevención secundaria de ictus

El ictus continúa siendo la segunda causa de mortalidad y la tercera causa de discapacidad a nivel mundial, con una incidencia y prevalencia mayor en mujeres, según las estimaciones llevadas a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el *Global Health Observatory*¹. El número anual de episodios agudos y la mortalidad causada por ictus aumentó sustancialmente entre 1990 y 2019, al igual que el número total de años de vida ajustado por discapacidad (AVAD) relacionados con ictus, debido a una mayor frecuencia de los factores de riesgo, y superó en 2019 los 125 millones de AVAD, lo que representa el 4,7 % de los AVAD totales de la población mundial. Para las mujeres los AVAD por ictus representan el 4,4 % del total de AVAD frente al 3,73 % en hombres¹ (*Global Health Observatory*, consultado el 05 de noviembre de 2021). La prevención secundaria de ictus requiere un conjunto de medidas que abarcan la intervención en los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular modificables (hipertensión, hiperlipemia, tabaquismo, diabetes *mellitus*), la modificación de estilos de vida poco saludables (tabaquismo, niveles bajos de actividad física, dieta poco saludable, obesidad abdominal), así como la administración de fármacos antitrombóticos².

Los fármacos antitrombóticos administrados por vía oral para la prevención de la recurrencia de ictus producen un efecto antiagregante plaquetario o anticoagulante.

Los antiagregantes plaquetarios pueden clasificarse en 4 categorías, de acuerdo a la acción del fármaco³:

- Acción sobre las enzimas metabólicas plaquetarias: se incluyen en este grupo el ácido acetilsalicílico y el trifusal.
- Antagonistas de los receptores de adenosina difosfato (ADP): comprenden las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel y prasugrel) junto con ticagrelor y cangrelor.
- Bloqueo de la degradación de AMP cíclico por inhibición de la fosfodiesterasa: en este grupo se encuentra el dipiridamol.
- Antagonistas de los receptores de la glicoproteína de superficie plaquetaria (GPIIb/IIIa): están incluidos los fármacos abciximab, eptifibatida, lamifibán y tirofibán.

Los fármacos anticoagulantes orales actúan mediante la inhibición de diferentes etapas del proceso de coagulación:

- Inhibición enzimática directa: en este grupo se encuentran fármacos que actúan de manera directa sobre la trombina, como dabigatrán, o sobre el factor Xa, como rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

- Inhibición indirecta por unión a la antitrombina: en este grupo se encuentran el acenocumarol y la warfarina, que actúan como antagonistas de la vitamina K.

La morbilidad y discapacidad que ocasiona el ictus afecta extremadamente a la calidad de vida de los pacientes, que conceden más importancia al riesgo de sufrir un nuevo ictus que a eventos adversos derivados del tratamiento preventivo antitrombótico, como los episodios hemorrágicos^{4,5}.

La naturaleza isquémica o hemorrágica de la lesión determina el abordaje del ictus. En el ictus isquémico, el más frecuente, otras características como el tamaño, la localización y la etiología cardioembólica, no cardioembólica o desconocida condicionan el tratamiento y pronóstico.

En la actualización de la Guía sobre prevención secundaria de ictus se abordan los aspectos relacionados con el uso del tratamiento antitrombótico para la prevención secundaria de ictus isquémico de origen cardioembólico, así como el abordaje de la hemorragia intracraneal en pacientes con tratamiento antitrombótico. Los estudios llevados a cabo en esta población podrían decidirse dentro de la investigación del tratamiento antitrombótico en todos los pacientes que han sufrido un ictus, lo que llevaría a que los resultados fueran menos concluyentes.

1.2. Prevalencia, variabilidad en la práctica clínica y perspectiva de género

Prevalencia

En el año 2019 se estimó una incidencia de ictus a nivel mundial de 12,2 millones (95 % de intervalo de incertidumbre de 11,0 a 13,6 millones) y una prevalencia de 101 millones (93,2-111 millones); la mortalidad global por ictus en este año fue de 6,55 millones (6,00-7,2 millones). La estimación puntual de la incidencia y la prevalencia de ictus fue mayor en mujeres (incidencia de ictus de 6,44 millones [5,81 – 7,17] y prevalencia de 56,4 millones [52,0 – 61,5]) que en hombres (incidencia de ictus de 5,79 millones [5,24 – 6,45] y prevalencia de 45 millones [41,1 – 49,3]), pero no hubo diferencias de sexo importantes en el número de muertes relacionadas con ictus; sin embargo, la tasa de mortalidad estandarizada por edad fue mayor en hombres (96,4 [87,6 – 104,2] por 100 000) que en mujeres (73,5 [65,2 – 80,7] por 100 000), así como la tasa de AVAD debido a ictus (2024,3 [1852,4 – 2195,6] por 100 000 en hombres frente a 1531,3 [1397,1 – 1667,6] por 100 000 en mujeres)⁶.

Atendiendo a la naturaleza de la lesión, el ictus isquémico es más frecuente que el ictus hemorrágico (62,4 % de nuevos ictus isquémicos frente a 27,9 % de hemorragia intracerebral y 9,7 % de hemorragia subaracnoidea en 2019⁶). En España, los fallecimientos por enfermedades cerebrovasculares han disminuido de manera considerable en los últimos años, desde 32 900 fallecimientos en 2006 a 26 420 defunciones en 2018. Sin embargo, la prevalencia de factores de riesgo como la hipertensión arterial, los niveles elevados de colesterol y la diabetes ha aumentado desde 1993, cuando la

hipertensión afectaba al 11,2 % de la población adulta hasta alcanzar el 19,8 % en la actualidad; la diabetes también ha sufrido un aumento del 4,1 % al 7,8 %, así como la hipercolesterolemia, que ha pasado de tener una prevalencia de 8,2 % al 19,9 % (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 20/10/2020).

La relación entre el envejecimiento de la población y la prevalencia de patologías cardíacas y vasculares que favorecen la aparición de ictus, como la fibrilación auricular, enfermedades valvulares cardíacas, infarto de miocardio o diversas arteriopatías, podría favorecer el aumento de la incidencia y prevalencia de ictus en los próximos años⁷. La carga de ictus depende de otros factores, además de la incidencia, como la tasa de mortalidad y la tasa de recurrencia. Asimismo, los pacientes que han padecido un ictus presentan un elevado riesgo de recurrencia; en este sentido, un ictus recurrente está asociado a una estancia hospitalaria prolongada, una elevada mortalidad y un mayor grado de discapacidad⁸. Dos estudios en poblaciones con antecedentes de ictus, procedentes de registros realizados en Alemania y Gran Bretaña mostraron resultados de recurrencia entre 2 y 3 % a los 3 meses, entre 5 y 7,5 % al año y entre 12,6 y 20 % a los 5 años^{8,9}.

Variabilidad en la práctica clínica y repercusiones sanitarias

En el Atlas de variaciones en el manejo de la enfermedad cerebrovascular isquémica, publicado en 2013, los datos presentaron poca variabilidad en la hospitalización y mortalidad por ictus isquémico en las diferentes comunidades autónomas. Sin embargo, se detectó una amplia variabilidad en la intervención terapéutica. En este documento no se hace mención a indicadores relacionados con la variabilidad en la prevención secundaria del ictus, excepto para las intervenciones dirigidas a la prevención secundaria de ictus en pacientes con arteriosclerosis carotídea sintomática.

En relación con la variabilidad en la práctica clínica de la prevención secundaria de ictus, varios factores podrían influir en la evolución de los pacientes, así como en la frecuencia de recurrencias de episodios de ictus, por ejemplo, los diferentes tipos de fármacos utilizados, dosis administradas, adherencia y continuidad del tratamiento, interacciones con otros fármacos, control de comorbilidad, descompensación de factores de riesgo u otros riesgos añadidos relacionados con las características particulares del paciente¹⁰.

Perspectiva de género

En relación con la perspectiva de género en la presentación y tratamiento del ictus vascular, se investigó la información epidemiológica desagregada por género en el INE (Instituto Nacional de Estadística). Se observó que, aunque la morbilidad hospitalaria por enfermedad cerebrovascular fue menor en mujeres que en hombres, el número de defunciones fue superior. Esta circunstancia también se observó en el grupo de población con fibrilación auricular, uno de los principales factores de riesgo de ictus.

En los datos analizados correspondientes al año 2016 las defunciones por enfermedad cerebrovascular fueron 11 435 en hombres y 14 985 en mujeres; las defunciones por fibrilación auricular fueron 2117 en hombres frente a 4095 en mujeres.

1.3. Estrategia en ictus y plan de calidad

La Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria de ictus, publicada en 2009¹¹, fue elaborada dentro del marco previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo, que incluyó el desarrollo de la Estrategia en ictus, aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) en 2008¹².

Los objetivos de la estrategia nacional fueron trasladados a las comunidades autónomas, en las que se han desarrollado planes o programas de atención al ictus. Además, se estableció un seguimiento de la estrategia de atención al ictus mediante los indicadores que se exponen a continuación, propuestos en la GPC sobre prevención primaria y secundaria de ictus de 2009.

- Proporción de pacientes que han sufrido un ictus isquémico o AIT que reciben tratamiento con antiagregantes plaquetarios.
- Proporción de pacientes que han sufrido un ictus isquémico o AIT aterotrombótico que reciben tratamiento con estatinas.
- Proporción de pacientes con fibrilación auricular y que han sufrido un ictus isquémico o AIT que reciben tratamiento con anticoagulantes.
- Proporción de pacientes fumadores que han sufrido un ictus isquémico o AIT y que han dejado el hábito tabáquico.
- Proporción de pacientes que han sufrido un ictus isquémico o AIT a los que se les practica un estudio de imagen de las arterias carótidas.

El Grupo de Calidad de la Atención al Ictus de Cataluña, Baleares y Aragón han desarrollado un conjunto básico de indicadores de calidad de la atención del paciente con ictus a partir del consenso de expertos¹³. En lo referente a la prevención secundaria de ictus, se identificaron los siguientes indicadores de calidad en pacientes que recibieron el alta hospitalaria después de un ictus: % de ictus isquémicos / AIT con FA dados de alta con tratamiento anticoagulante, % ictus isquémicos / AIT con antitrombóticos al alta y % ictus isquémicos / AIT con LDL > 100 o en tratamiento hipolipemiente previo que tienen prescripción de estatinas al alta.

2. Alcance y objetivos

Esta GPC aborda el tratamiento farmacológico en la prevención secundaria del ictus isquémico y hemorrágico en adultos en pacientes con fibrilación auricular, foramen oval permeable o valvulopatías, tanto en el ámbito de la atención primaria como de la atención hospitalaria. El objetivo de la guía es actualizar las recomendaciones farmacológicas establecidas en la versión anterior elaborada en 2008 (Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus 2008) como ayuda a los profesionales sanitarios del Sistema Nacional de Salud (SNS) en la toma de decisiones para el manejo de pacientes con ictus previo y riesgo de sufrir un nuevo episodio, centrándose, por tanto, en la prevención secundaria del ictus.

La población diana de la guía son pacientes diagnosticados de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) y candidatos a recibir prevención secundaria dirigida a retrasar o reducir la probabilidad de aparición de un nuevo ictus. Además, siempre que fue posible, se valoraron las variables de resultado que evaluaban otros riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares, con el fin de identificar de la forma más amplia posible, el riesgo de mortalidad y complicaciones, así como las intervenciones disponibles.

La GPC, al igual que en su versión anterior elaborada en 2008 no incluye recomendaciones sobre el tratamiento del ictus en niños, la prevención primaria, el tratamiento del ictus en fase aguda, la rehabilitación o la organización de los servicios asistenciales.

Los usuarios potenciales de la GPC son los profesionales sanitarios relacionados con la atención y el manejo de pacientes que han sufrido un ictus (neurología, medicina interna, medicina de familia, farmacia de atención primaria, farmacia de atención hospitalaria, enfermería y otros profesionales relacionados con el manejo y la atención de ictus), así como pacientes, familiares y cuidadores.

La guía pretende contribuir a:

- Mejorar la atención sanitaria de los pacientes, ofreciéndoles las alternativas de intervención que más beneficios obtengan en las investigaciones llevadas a cabo y publicadas en la literatura científica y en la experiencia de los profesionales expertos del SNS.
- Disminuir la variabilidad en la práctica clínica.

3. Metodología

La metodología empleada para elaborar la GPC, se recoge en el Manual de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud publicado en el año 2016¹⁴.

Al tratarse de una actualización se utilizó como punto de partida la versión publicada en el año 2009 e incluida en el Catálogo de GPC en el SNS de GuíaSalud que aborda el manejo tanto de la prevención primaria como secundaria en adultos con ictus o riesgo de sufrir un ictus considerándose para esta actualización únicamente las preguntas correspondientes a la prevención secundaria¹¹.

Además, para realizar la síntesis de resultados y la elaboración de recomendaciones desde la evidencia, se estableció la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), cuyo manual está disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>.

3.1. Fases de desarrollo

Se han desarrollado y planteado las siguientes fases que se detallan a continuación: constitución del grupo elaborador, formulación y priorización de las preguntas, priorización de preguntas con información sobre recursos y costes, definición y valoración de los desenlaces críticos, búsqueda y revisión de la literatura, selección, evaluación y síntesis de la evidencia, formulación de las recomendaciones, colaboración experta, revisión externa, exposición pública y el plan de actualización.

3.1.1. Constitución del grupo elaborador

El grupo elaborador de la guía (GEG) lo constituyeron expertos clínicos con labor asistencial en neurología, medicina interna, medicina de familia, farmacia y enfermería. Además, se contó con profesionales expertos en metodología y especialistas en medicina de familia, farmacia, psicología, economía de la salud y documentación. Para incorporar la visión de los pacientes, familiares y cuidadores se contó con la participación en el GEG de asociaciones registradas en la *Escuela de pacientes* (<https://escueladepacientes.es/>).

Todos los miembros del GEG cumplimentaron la declaración de intereses, así como el compromiso de confidencialidad. Esta información está disponible bajo petición en GuíaSalud (<https://portal.guiasalud.es/>).

A continuación se identifican los profesionales que participaron como autores de la Guía (por orden alfabético).

- D. Gonzalo Barón Esquivias. Cardiólogo.
- D.^a Ana M^a Carlos Gil. Médico de familia. **Coordinación metodológica.**
- D. José Luis Castro Campos. Responsable institucional como Jefe de Gabinete de Investigación y Docencia de la Consejería de Salud y Familias. Farmacéutico.
- D. Luis Castilla Guerra. Medicina Interna. **Coordinador clínico.**
- D. Raúl García Estepa. Farmacéutico. Grupo metodológico.
- D.^a Rebeca Isabel Gómez. Documentalista. Grupo metodológico.
- D. Sergio Márquez Peláez. Economista. Grupo metodológico.
- D. Juan Máximo Molina Linde. Psicólogo. Grupo metodológico.
- D. Francisco Moniche Álvarez. Neurólogo unidad de Ictus. **Coordinador clínico.**
- D.^a Francisca Pérez Fuentes. Médico de familia.
- D. Manuel Rodríguez Yáñez. Neurólogo unidad de Ictus.
- D.^a Trinidad Sabalette Moya. Médico de familia. **Coordinación metodológica.**
- D. José Manuel Santos Lozano. Médico de familia.
- D. Jesús Francisco Sierra Sánchez. Farmacéutico.
- D.^a Ana Moreno Verdugo. Enfermera.

De forma puntual, al inicio del proyecto, se contó con la participación de D.^a María José Molina Rueda. Epidemióloga del Distrito Granada para la identificación del alcance del proyecto, por lo que le mostramos nuestro agradecimiento.

Cabe señalar que se consideró de especial interés abordar esta guía desde la perspectiva de género, por lo que se propuso identificar e incorporar profesionales mujeres tanto en el grupo elaborador como revisor. Así mismo se planteó manifestar la necesidad de un abordaje desde la perspectiva de género siempre que fue posible, siendo de especial interés tanto en la introducción como en la elaboración de los resultados (Marcos EtD). Para incluir dicha perspectiva se contó con el documento realizado por Rico *et al.* 2013¹⁵.

3.1.2. Formulación y priorización de las preguntas

Por factibilidad se optó por asumir un número aceptable de preguntas a responder, lo que limitó el abordaje de otras áreas de incertidumbre en la prevención secundaria del ictus. El método para priorizar las preguntas clínicas a incluir en la GPC utilizó los criterios por el Manual de Elaboración de GPC publicado en el año 2016 y la Guía del Ictus publicada en el año 2008¹¹, considerada como punto de partida a actualizar. Dichos criterios se describen a continuación:

- Relevancia para la práctica clínica. Se valoró el interés, la novedad y la relevancia clínica de las preguntas clínicas candidatas a incluirse en la Guía.
- Volumen y patrón de publicaciones. Este aspecto se consideró junto a la disponibilidad de los recursos disponibles y se denominó factibilidad.

- Dimensión ética, este aspecto permitió identificar poblaciones con necesidades especiales, vulnerables, sin alternativas de tratamiento, etc.

Para valorar la presencia de estos criterios, se establecieron estrategias de búsqueda de forma escalonada que permitieran la localización de documentos de síntesis como GPC, informes de evaluación, revisiones sistemáticas y metaanálisis. En las preguntas donde no se localizaron los tipos de documentos anteriormente identificados se decidió explorar documentos publicados con posterioridad por lo que se realizaron búsquedas encaminadas a la localización de estudios originales. Con esta exploración se facilitó la valoración del volumen de publicaciones sobre cada pregunta (cálculo de la dimensión) y las necesidades de actualización de las preguntas, ya sea por presentar nueva evidencia o porque presentasen necesidades de revisarse o actualizarse. Los recursos consultados fueron: MedLine, Embase, Clearinghouse, Epistemonikos, NICE, CADTH, GuíaSalud, Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (REDETS) y Health Evidence hasta noviembre del 2017.

Para la localización de GPC se estableció una limitación temporal, con el objetivo de identificar aquellas guías actualizadas (con fecha de publicación 2012 o posterior) y de moderada-buena calidad metodológica según la valoración obtenida mediante el instrumento *AGREE II Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*¹⁶. Una vez localizadas estas guías, se comprobó si las preguntas y las recomendaciones de la Guía Ictus 2008 sobre prevención secundaria coincidían con las establecidas de forma más reciente, es decir, si las preguntas y las recomendaciones estaban vigentes, estáticas, eran nuevas o con necesidades de evaluación. Además, para evitar la pérdida de información sensible, se realizaron búsquedas complementarias (mediante términos libres) que analizaron la existencia de publicaciones con fecha posterior a las guías localizadas y sin limitación por tipo de estudio (incluyendo informes de evaluación, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales), permitiendo así conocer la evidencia actualizada de cada pregunta.

Además, se contó con el grupo de expertos para realizar la **priorización** de las preguntas con mayor necesidad de actualizarse. Para ello, tras finalizar el análisis de la literatura, se celebró una reunión presencial con los dos expertos que participaron como coordinadores clínicos. En esta reunión se presentó para su discusión la literatura identificada y se sintetizó utilizando un formulario diseñado y proporcionado por GuíaSalud. En el formulario o plantilla se incluyó la información localizada y se recogieron propuestas, áreas de mejora, lagunas de conocimiento, etc. Tras analizar la información obtenida en la reunión, se elaboró una propuesta definitiva que se presentó en una reunión presencial celebrada con todos los expertos (GEG) con el objetivo de plantear un foro de discusión que permitiera identificar áreas de mejora, sugerencia de modificaciones y validación de la prioridad de las preguntas propuestas para actualizarse. Esta reunión se celebró el 29 de noviembre de 2017.

El resultado de esta reunión presencial dio lugar a las 11 preguntas con posibilidades de actualización junto a un mapeo que analizaba y justificaba la clasificación de cada una de ellas como nuevas o candidatas a revisar, desechándose aquellas vigentes o estáticas. De estas 11 preguntas, se seleccionaron aquellas 5 preguntas que se consideraron con mayor prioridad, necesidad y posibilidades de actualización.

Una vez identificadas estas 5 preguntas a incluir en la guía se analizaron las subpreguntas posibles que podrían responderse en cada una de ellas, siguiendo los pasos que se detallan a continuación:

- Las preguntas clínicas se definieron en formato PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Outcomes-Resultados).
- Se determinaron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios objeto de la búsqueda, así como el tipo de estudio más apropiado para responder a cada una de ellas.

En el material metodológico (<https://portal.guiasalud.es/>) se detalla cada pregunta y subpregunta de la guía (en formato PICO), así como las fuentes consultadas, el filtrado de referencias localizadas, el rango de búsquedas y actualizaciones, los criterios de inclusión y exclusión y las estrategias de búsqueda. En www.guiasalud.es, está disponible información más detallada sobre estos aspectos.

Por último, cabe destacar que, aunque inicialmente no se consideró, durante el desarrollo de la guía el GEG identificó la necesidad de abordar de forma específica el tratamiento con diferentes dosis, en caso de que estuvieran disponibles de manera desagregada en los estudios, por lo que se ampliaron las subpreguntas de la pregunta número 1 (subpregunta 1.2 y 1.3).

3.1.3. Priorización de preguntas con información sobre recursos y costes

Para la formulación de las preguntas sobre aspectos económicos se propuso al GEG la identificación de las preguntas con mayores necesidades de explorar desde la perspectiva económica ya que por factibilidad y recursos, se consideró inabordable el análisis de todas las preguntas incluidas en la guía. Esta propuesta se realizó durante la celebración de la reunión presencial el día 29 de noviembre del 2017. En esta consulta se identificó la primera pregunta (centrada en anticoagulantes orales directos-ACOD) como necesaria para incorporar valoración económica. Dada la claridad y consenso de esta identificación se optó por su valoración por el experto en economía de la salud perteneciente al GEG (Grupo Elaborador de la Guía) para su diseño.

Se planificó el abordaje de este apartado en función de la evidencia localizada y de forma escalonada, proponiéndose *a priori* la realización de una evaluación económica de *novo* si se obtenían claros y robustos resultados de eficacia de las intervenciones propuestas. Si no se pudiera abordar dicha evaluación económica se optaría por considerar la literatura publicada al respecto, con especial consideración a la disponible referida a estudios realizados con información del SNS para garantizar una mejor transferibilidad de los resultados con las matizaciones de valoración crítica pertinentes. Si no existiera literatura sobre aspectos económicos en el entorno del SNS se valoraría la inclusión de información de otros contextos.

Se incorporó información de, al menos, los costes de los fármacos que correspondían a las alternativas evaluadas. Dichos costes farmacológicos fueron al final del proceso verificados para comprobar que se mantuvieron durante el tiempo transcurrido durante la elaboración de la presente guía. Posteriormente, se elaboraron juicios críticos procedentes de la revisión de la literatura que permitieron incorporar información económica en los capítulos clínicos y en la validación final de las recomendaciones por parte de los miembros del GEG.

3.1.4. Definición y valoración de los desenlaces críticos

Para poder identificar y definir las variables o desenlaces que permitieran realizar la síntesis de los resultados se localizaron desenlaces publicados en la literatura científica, variables centradas en el paciente identificadas por *Patient-Centered Outcomes Research Institute* (PCORI) y los valores y opiniones de todos los miembros del GEG incluidos los pacientes.

La información procedente de los miembros del GEG (salvo pacientes) se obtuvo mediante la consulta a través de correos electrónicos.

La información procedente de los pacientes se obtuvo mediante la celebración de una reunión presencial, utilizando el modelo de entrevista semiestructurada. En dicha reunión se facilitaron documentos específicos con lenguaje enfocado a pacientes que incluyeron las principales definiciones y conceptos, así como comentarios realizados por el resto de los miembros del GEG. Estas entrevistas se transcribieron y se custodiaron en el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía perteneciente a la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía.

Todos los miembros del GEG (incluidos los pacientes) tuvieron la opción de proponer variables no identificadas en la literatura localizada en bases y fuentes de datos biomédicas habituales.

Con toda la información obtenida se sintetizó un documento que se entregó al GEG para su valoración y puntuación. Siguiendo la metodología GRADE, el GEG definió cuáles serían los desenlaces de interés para los pacientes con riesgo de sufrir un nuevo ictus y se valoró su importancia en una escala de 1 a 9 (de menos importante a más importante).

Estas puntuaciones fueron analizadas mediante la mediana y evaluación de las discrepancias. Se acordó que las nuevas variables incluidas en los perfiles o tablas y marcos EtD (síntesis de los resultados) serían las variables consideradas claves e importantes (las de mayor puntuación) debido a la abundancia de variables identificadas.

En www.guiasalud.es, está disponible la información detallada sobre estos aspectos (proceso metodológico de la GPC).

3.1.5. Búsqueda y revisión de la literatura

Para la búsqueda de la evidencia científica disponible para la formulación y mapeo de preguntas clínicas (descritas anteriormente) se utilizó una estrategia escalonada que constó de varias fases:

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) sobre prevención secundaria de ictus (abordaje general) de buena calidad metodológica y de reciente publicación (menos de 5 años desde su publicación).

- En aquellas preguntas en las que las GPC localizadas no tuvieran respuesta, se intentaron localizar GPC específicas sobre la pregunta clínica planteada, revisiones sistemáticas (RS) y/o informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) con fecha de publicación actual (menos de 5 años desde su publicación).
- En aquellas preguntas donde las estrategias de búsqueda no mostraran respuestas, se intentaron localizar publicaciones originales que permitieran realizar la síntesis de resultados y posteriormente la obtención de recomendaciones a partir de la evidencia disponible.

- En las preguntas donde se localizaran GPC, RS y/o informes de ETS con fecha de publicación actual y que respondieran a las preguntas clínicas planteadas, se propuso la identificación de estudios originales con fecha de publicación posterior a los documentos de síntesis, que permitiera actualizar la información y los resultados incluidos en dichos documentos.

Para la búsqueda de la evidencia científica de las 5 preguntas clínicas priorizadas e incluidas para la elaboración de la GPC se realizaron búsquedas bibliográficas exhaustivas que pudieran dar respuesta a la síntesis de resultados. Para ello se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de evaluación y estudios primarios (ensayos clínicos y estudios observacionales). Si los documentos de síntesis localizados no incluyeron algún dato considerado relevante, se consultaron los documentos originales en los que se basaron.

En las preguntas donde se localizaron RS y/o informes de ETS con fecha de publicación actual y que respondieran a las preguntas clínicas planteadas, se propuso la identificación de estudios originales con fecha de publicación posterior a los documentos de síntesis, que permitiera actualizar la información y los resultados incluidos en dichos documentos.

Cuando la estrategia de búsqueda elaborada no ofreció resultados sobre variables identificadas por los pacientes como claves, se planteó la realización de estrategias de búsqueda dirigidas a la localización de estudios cualitativos en CINHAL, *Joanna Bridge*, Cuiden, LILACS y Fundación Index.

Por lo tanto, el tipo de abordaje utilizado dependió de cada una de las preguntas propuestas y se diseñó de acuerdo con las características de la misma.

A continuación se describen los recursos que se consultaron.

Para las búsquedas de GPC se consultaron:

- *Australian Clinical Practice Guidelines*.
- GuíaSalud.
- *Guideline International Network (GIN)*.
- *GPC Infobase (Canada)*.
- *National Guideline Clearinghouse (NGC)*.
- *NICE Evidence (Guidelines)*.
- *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)*.
- Tripdatabase.

Para las búsquedas de informes y revisiones sistemáticas se consultaron:

- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*.
- *Cochrane Library, Cochrane*.
- *Centre for Reviews and Disseminations (CRD)*.
- *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*.
- Embase (Embase.com).
- *Health Technology Assessment Database*.
- MedLine (mediante Ovid).

- NHS *Economic Evaluation Database* (NHS EED).

Para las búsquedas de estudios originales (ensayos clínicos aleatorizados o ECA y estudios observacionales) se consultaron:

- MedLine.
- Embase.
- WOS (*Web of Science*).

Adicionalmente, también se consultaron agencias de evaluación de tecnologías como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), agencias productoras de guías de práctica clínica como la SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) y Sociedades internacionales como la *American Heart Association/Stroke Foundation*.

En general, como límites para la búsqueda y selección de literatura se establecieron el idioma (incluyéndose documentos en español, inglés, francés, italiano y portugués) y la fecha de publicación, excluyéndose aquellas referencias publicadas con anterioridad al año 2013, por tratarse de una actualización. En la pregunta número 4 de esta GPC no se consideró el límite temporal debido a que no se identificaron estudios y se priorizó la localización de algún documento publicado.

Se consultaron documentos publicados por Sociedades Científicas, habitualmente identificados y facilitados por los expertos clínicos.

Para evitar la pérdida de documentos relevantes, durante la elaboración de esta GPC se realizaron búsquedas adicionales cada 6 meses (actualizaciones) y se establecieron alertas en Embase y MedLine hasta la finalización de la misma, con el objetivo de identificar cualquier posible estudio que pudiera ser publicado con posterioridad a las búsquedas realizadas. El rango de búsqueda de la última actualización de todas las preguntas fue en diciembre 2020 – febrero 2021.

En el material metodológico (<https://portal.guiasalud.es/>) se incluye información detallada de todos los procesos metodológicos incluidas las estrategias de búsqueda y las actualizaciones realizadas (www.guiasalud.es).

3.1.6. Selección, evaluación y síntesis de la evidencia

La selección de los documentos localizados de la primera pregunta se realizó por título y resumen y de forma independiente por dos autoras (coordinadoras metodológicas), pudiendo disponer de un tercer evaluador en caso de discrepancia no resuelta. Los criterios utilizados para dicha selección fueron los criterios de inclusión y exclusión acordados en los protocolos de trabajo (disponibles en www.guiasalud.es). Para cada pregunta clínica planteada se redactaron protocolos específicos. En cada protocolo se detalló la pregunta en formato PICO, así como los límites y filtros utilizados. Para realizar la selección de documentos se utilizaron gestores de referencias bibliográficas como *Reference Manager 11 Network* y *Mendeley 1.19.4*.

En caso de localizarse documentos de síntesis (revisión sistemática y/o metaanálisis) con limitaciones metodológicas o que no incluyeran la información detallada para elaborar los perfiles y/o marcos de evidencia GRADE en las variables propuestas, se optaría por analizar los ensayos clínicos originales. En caso de localizarse una revisión sistemática y/o metaanálisis con buena calidad metodológica y con datos suficientes, se optaría por analizar dicha revisión e incluirla como documento en el apartado de resultados.

Debido al enorme número de publicaciones, una vez se homogeneizó el procedimiento entre las dos autoras (primera pregunta clínica), se realizó por una sola autora, siendo posteriormente revisado por la segunda autora. Durante el desarrollo del proyecto se contó con el apoyo y supervisión de GuíaSalud y Cochrane, lo que permitió resolver discrepancias y consensuar la elaboración de los resultados. Asimismo, Cochrane asesoró en la utilización de la plataforma GRADE Pro, utilizada para la elaboración de perfiles o tablas y marcos de evidencia EtD.

Para la evaluación de la calidad de los estudios y la síntesis o resumen de la evidencia se desarrolló el método “*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*” (GRADE). El programa GRADEpro (<https://grade.pro.org>) desarrollado por grupo de trabajo GRADE, se utilizó para generar los perfiles de evidencia GRADE. Estos perfiles son tablas que constaron de dos secciones, ofreciendo información sobre la calidad de la evidencia para cada variable y un resumen de los resultados para cada una de las variables de interés.

Para la evaluación y síntesis de los documentos localizados se optó por realizar la valoración de la calidad de los estudios primarios y riesgo de sesgos por pares, de forma independiente mediante diferentes herramientas, dependiendo del tipo de estudio. En las 5 subpreguntas de la primera pregunta clínica propuesta se realizó la valoración por pares y una vez estandarizados los procedimientos, se optó (por factibilidad) que las preguntas restantes se realizaran por una única autora (coordinadora metodológica), siendo revisado por la segunda de las autoras (coordinadora metodológica). Se planteó que en caso de discrepancia existía la posibilidad de consultar a un tercer autor aunque no fue necesario. Durante el proceso de elaboración se realizaron las consultas necesarias a los coordinadores clínicos. Una vez elaborados los documentos de síntesis (perfiles y marcos EtD) se enviaron a los miembros del GEG para su revisión y elaboración de recomendaciones por correo electrónico. Aquellas recomendaciones en las que se identificaron discrepancias entre los expertos, se discutieron en reuniones presenciales y por video conferencia; como ejemplo de discusión y resolución de discrepancias surgidas en las reuniones del GEG se incluye un resumen en el material metodológico.

La coordinación metodológica valoró la realización de comparaciones indirectas/múltiples o metaanálisis en red en las preguntas que contaron con varias subpreguntas con distintas intervenciones y un mismo comparador aplicando el criterio de transitividad propuesto por GRADE¹⁷. Este criterio se valoró y descartó desde el aspecto teórico y el estadístico, haciendo especial hincapié en los criterios de inclusión de los participantes de los ensayos clínicos (población).

Además, la coordinación metodológica consideró la perspectiva de género (enfoque libre de sesgos) para la elaboración de resultados siempre que fuera posible, aunque dada la ausencia de datos y resultados desagregados por género su incorporación fue escasa¹⁵. También se planteó la necesidad de elaborar material específico para pacientes tanto para el trabajo conjunto como para la comunicación con el paciente tras un ictus, como ejemplo se incluye el material desarrollado para la comunicación en el Anexo 1 (documento de ayuda para la toma de decisiones compartida).

En www.guiasalud.es está disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC.

3.1.7 Formulación de las recomendaciones

La elaboración y formulación de las recomendaciones se realizaron en sesiones de trabajo con la participación de los miembros del GEG y para ello se facilitaron los marcos EtD y los perfiles de evidencia GRADE propuestos por el grupo GRADE y elaborados por la coordinación metodológica del GEG mediante el programa GRADEpro (<https://grade.pro.org/>). Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se resolvieron en una/dos reuniones, mediante consenso simple del grupo elaborador (incorporándolo en este caso como *sugerencia del GEG*) considerando criterios de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia, así como el balance beneficio/riesgo¹⁸.

Además, durante la elaboración de las recomendaciones se identificaron las áreas de incertidumbre e interés por los expertos clínicos. Estas áreas se incluyeron en el apartado *Líneas de investigación futura* de esta guía; en este apartado, además, se incluyeron algunos aspectos considerados muy relevantes por el GEG para disminuir la confianza en las recomendaciones elaboradas en esta guía y que otras guías no consideraron como relevantes: la menor confianza en estudios con finalización prematura (*early stopped*), el análisis de subgrupos no definido y estratificado en los protocolos y que los resultados se basaran en un único estudio con limitaciones.

Con el objetivo de integrar los valores y preferencias de los pacientes, se exploraron sus opiniones, siendo tenidas en cuenta en el proceso de elaboración de las recomendaciones, así como en el proceso de revisión de los documentos.

3.1.8. Colaboración experta

Durante el desarrollo de la guía se contó con Eduardo Martínez Vila como colaborador experto, concretamente para la formulación y priorización de preguntas clínicas y la identificación de variables o desenlaces de resultado.

Se contó además con la colaboración de expertas metodólogas de GuíaSalud que participaron tanto como apoyo metodológico (Patricia Gavín Benavent) como en la elaboración de documentos para pacientes (María José Vicente Edo y Lucía Prieto Remón).

También colaboraron Carlos Canelo Aybar y Pablo Alonso Coello como asesores metodológicos durante la elaboración de perfiles y marcos EtD, así como consultores de aspectos metodológicos surgidos durante el desarrollo de la guía.

3.1.9. Revisión externa

El texto de la GPC ha sido revisado por Sociedades Científicas relacionadas con el manejo del ictus, así como Asociaciones de Pacientes y profesionales de diferentes especialidades propuestos por los miembros del GEG. A todas ellas se les envió una invitación por correo electrónico y se les propuso el envío de sus comentarios por este mismo medio. Los comentarios y sugerencias recibidos se estudiaron e incluyeron en la guía. Una vez terminado el proceso de revisión externa se envió al GEG para su validación como autores.

El listado de Sociedades y expertos que participaron en la revisión externa se encuentra en el apartado de autorías de la guía.

3.1.10. Exposición pública

Una vez finalizada la revisión externa, esta GPC fue sometida a un proceso de Exposición Pública a grupos de interés (GI). Estos GI fueron asociaciones, entidades y unidades sanitarias que manifestaron su interés en hacer aportaciones a la guía y que no habían participado previamente en la revisión externa de la misma. Para ello, se identificaron y registraron previamente en GuíaSalud como GI interesados en participar en el paso final del proceso de revisión externa mediante la Exposición Pública.

Esta Exposición presentó como objetivos realizar una revisión del borrador completo de la guía por GI para que aportasen posibles consideraciones no tenidas en cuenta durante la elaboración de la GPC ni durante el proceso de revisión externa y que se encontraran enmarcadas dentro del alcance y objetivos de la GPC. Esta participación se complementó con su colaboración en la difusión y promoción de la GPC entre sus potenciales usuarios.

La naturaleza de las organizaciones que fueron consideradas como potenciales GI fueron:

- Sociedades/asociaciones científicas.
- Sociedades/asociaciones de pacientes o representantes (familiares y cuidadores).
- Colegios profesionales.
- Instituciones Sanitarias.
- Industria sanitaria.
- Ministerios y Administraciones Públicas Sanitarias de carácter estatal y autonómico.
- Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- Centros y unidades nacionales de investigación.
- Fundaciones Sanitarias.

Todo el proceso de Exposición Pública estuvo centralizado a través del sitio web de GuíaSalud, incluyéndose tanto la identificación de grupos de interés como la gestión de comentarios y sugerencias recibidas. El listado completo de los once grupos de interés que participaron en el proceso de Exposición Pública y la plantilla unificada cumplimentada con todos los comentarios y valoraciones recibidos está disponible en la web de GuíaSalud: www.guiasalud.es.

Plan de actualización

Está previsto actualizar la guía siguiendo un procedimiento de actualización continuada que consiste en la realización de búsquedas bibliográficas y evaluación de la nueva evidencia cada 6 – 12 meses tras su publicación. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: <http://www.guiasalud.es>. Este procedimiento se describe con detalle en el apartado Plan de actualización.

4. Capítulo 1: Tratamiento antitrombótico en prevención secundaria de ictus

En esta pregunta se analiza si el tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) reduciría el riesgo de nuevos episodios de pacientes con fibrilación auricular no valvular, y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio. Durante el proceso de revisión externa de la guía se identificaron publicaciones que desaconsejaron utilizar el término fibrilación auricular no valvular por no representar perfectamente a la población incluida, sin embargo, se decidió aplazar este aspecto para su discusión en la próxima actualización de la guía y mantener el término en esta publicación con el objetivo de intentar recoger la información que se facilitó al GEG y con la que se realizaron las recomendaciones.

Para el análisis de dicho tratamiento se desarrollaron varias comparaciones o subpreguntas centradas en la intervención. Estas preguntas clínicas surgen ante la necesidad identificada por el GEG de evaluar las diferentes alternativas farmacológicas existentes en el tratamiento para la prevención secundaria del ictus con anticoagulantes orales directos (ACOD).

En el caso concreto de la subpregunta propuesta sobre dabigatrán se analizaron dos dosis al haber sido priorizado así por el GEG. 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 1

- ***En pacientes con fibrilación auricular no valvular 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 cinco subpreguntas en función de los anticoagulantes localizados en la literatura con los criterios de inclusión propuestos: apixabán, edoxabán, dabigatrán (una subpregunta por cada una de las dos dosis identificadas) y rivaroxabán. La estructura de estas subpreguntas siguió la estructura propuesta por GRADE Pro Software¹⁹.

Subpregunta 1.1. En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria ictus ¿podría utilizarse apixabán 5 mg 2 veces al día?

Subpregunta 1.2. En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse dabigatrán 110 mg 2 veces al día?

Subpregunta 1.3. En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria ictus ¿podría utilizarse dabigatrán 150 mg 2 veces al día?

Subpregunta 1.4. En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria ictus ¿podría utilizarse edoxabán 60 mg una vez al día?

Subpregunta 1.5. En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria ictus ¿podría utilizarse rivaroxabán a dosis 15-20 mg/24 horas?

Subpregunta 1.1.

- En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse apixabán 5 mg 2 veces al día?

Contexto

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la población mundial²⁰.

Su prevalencia aumenta con la edad, afectando aproximadamente al 5 % de las personas de 70 años. Aunque el ictus asociado a FA puede ocurrir a cualquier edad, es predominantemente un problema de la población anciana. La mediana de edad de los pacientes con FA e ictus observada en los estudios poblacionales es aproximadamente 75 años, siendo más de la mitad mujeres. En las personas mayores de 75 años, la FA es la causa individual más importante de ictus isquémico²¹.

En algunas cohortes se ha observado que casi dos tercios de los pacientes con ictus isquémico presentaron un ictus previo (manifiesto o subclínico). Este hecho se consideraría un factor de riesgo para presentar resultados funcionales deficientes²².

La administración de anticoagulantes orales es la intervención que produce una mayor disminución del riesgo de ictus en los pacientes con FA, y en el caso de la warfarina (inhibidor de la vitamina K o AVK) se ha asociado a una reducción del riesgo relativo de ictus del 60-70%²³. En el caso del acenocumarol (del mismo modo que ocurre con la warfarina) el mecanismo de acción es inhibir el efecto de la vitamina K disminuyendo las formas activas de los factores II, VII, IX y X (dependientes de la vitamina K). El tratamiento mediante los inhibidores de vitamina K o AVK, tiene también efectos no deseables como el aumento del riesgo de hemorragia por lo que requiere controles periódicos en sangre del tiempo de protrombina y restricciones relacionadas con alimentos ricos en vitamina K²⁴.

En los últimos años se han comercializado nuevos fármacos de administración oral que actúan de manera directa inhibiendo la trombina (factor II) y el factor Xa (anticoagulantes orales directos ACOD). Las ventajas potenciales que presentan son: mayor efectividad, seguridad (menor riesgo de hemorragia intracerebral), menor número de interacciones con otros fármacos y menor monitorización de la anticoagulación. Como principal desventaja potencial podría considerarse el mayor coste. En la actualidad hay 4 ACOD aprobados para la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular: dabigatrán (inhibidor del factor IIa), apixabán, rivaroxabán y edoxabán (inhibidores del factor Xa). Estos fármacos han mostrado en ensayos clínicos eficacia en la prevención de eventos tromboembólicos en la fibrilación auricular no valvular. Analizar la evidencia científica disponible sobre las diferentes opciones de tratamiento y la experiencia clínica podrían disminuir la variabilidad en la práctica clínica habitual.

Recomendación

Tras analizar la evidencia disponible sobre apixabán frente a warfarina (ante la ausencia de más comparadores disponibles en la literatura con los criterios de inclusión y priorización propuestos) se estableció la siguiente recomendación:

En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular se sugiere utilizar apixabán frente a warfarina (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 GEG consideró que los beneficios de los dos desenlaces o variables con mayor relevancia fueron la reducción en la aparición de nuevos ictus (efecto deseable) y de hemorragias graves (efecto indeseable). El GEG consideró significativa la reducción de ictus en los pacientes tratados con apixabán frente a los pacientes tratados con warfarina (16 ictus menos por 1000, 29 % de reducción relativa). En la variable hemorragias graves, el GEG consideró que el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con apixabán fue menor que en los pacientes tratados con warfarina (16 hemorragias menos por 1000, 27 % de reducción relativa). Estas consideraciones motivaron la elaboración de la recomendación a favor de la intervención para apixabán (recomendación débil).

Asimismo, el hecho de que la literatura localizada describiera que los pacientes valoraban con mayor importancia la reducción en la aparición de nuevos ictus (incluso frente a mortalidad), apoyó esta recomendación. A esta circunstancia se añadió que los profesionales consideraron que el apixabán aportaba mayor comodidad de uso al no requerir monitorizaciones y la escasa interferencia con alimentos y otros fármacos.

Del mismo modo, el GEG señaló que la experiencia clínica en la mejora clínica en la calidad de vida de los pacientes apoyaba esta recomendación débil a favor.

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)

La calidad de los resultados se vio muy influida al incluirse un único ECA (un subgrupo de pacientes que procedió de un ensayo clínico) para el análisis de las variables nuevo ictus, hemorragia grave y mortalidad por cualquier causa y un pequeño estudio observacional sin grupo comparador para las variables AIT y embolismo sistémico. En general, se observó un serio riesgo de sesgos debido a imprecisión de los resultados (valores del IC) y el escaso número de eventos. Se observó riesgo serio de evidencia indirecta y un seguimiento corto.

El GEG acordó aumentar la confianza en las variables o desenlaces que no incluyeron valores nulos en el IC de los efectos absolutos y relativos. Esta circunstancia hizo que la calidad inicial muy baja de todas las variables (nuevo ictus, AIT, mortalidad, sangrado grave y embolismo sistémico) pasara a considerarse baja o moderada/baja en hemorragia y nuevo ictus. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la confianza global podría considerarse baja.

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

El GEG consideró que probablemente no existía incertidumbre o variabilidad importantes y que la aceptabilidad de apixabán sería probable al no requerir controles rutinarios y presentar una fácil forma de administración. Otro aspecto que puso de

manifiesto el GEG y que podría facilitar la aceptabilidad o preferencia de los pacientes sería que apixabán evitaría el inconveniente que supondría la vigilancia de alimentos ricos en vitamina K o el considerable número de fármacos que interaccionan con warfarina.

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

Se consideró clínicamente relevante comenzar el análisis de los resultados con la valoración de la variable o desenlace ictus o nuevo ictus, por lo que se realizó de esta forma en todos los capítulos de la guía. El GEG consideró la variable o desenlace nuevo ictus la más relevante de todos los resultados críticos o claves.

Se observó una diferencia de riesgo (efecto absoluto) de 16 ictus menos por 1000 pacientes tratados (IC del 95 % de 27 menos a 1 menos), mortalidad por cualquier causa de 9 fallecimientos menos por 1000 pacientes tratados (IC del 95 % de 25 menos a 10 más) y hemorragia grave 16 eventos menos por 1000 pacientes tratados (IC del 95 % de 27 eventos menos a 1 menos).

En porcentajes de pacientes, se observó una reducción de ictus en 1,6 % en pacientes tratados con apixabán frente a tratarlos con warfarina, en mortalidad por cualquier causa se observó un 1 % y en el desenlace hemorragia o sangrado grave se observó un 1,6 % a favor de apixabán. En los desenlaces AIT y embolismo no pudo estimarse su valor.

Los resultados obtenidos en los análisis del efecto relativo fueron: nuevo ictus HR 0,71 (IC del 95 % de 0,52 – 0,98), mortalidad por cualquier causa HR 0,89 (IC del 95 % de 0,70 – 1,12) y hemorragia grave HR 0,73 (IC del 95 % de 0,55 – 0,98).

No se identificaron casos en el estudio observacional localizado que pudieran incorporarse a los resultados obtenidos. Este estudio observacional incluyó únicamente información sobre apixabán sin que se pudiera analizar de forma comparativa con warfarina.

b) Balance de los efectos

Las dos variables o desenlaces que mayor relevancia presentaron en la elaboración de la recomendación fueron la reducción en la aparición de nuevos ictus (efecto deseable) y de hemorragias graves (efecto indeseable). El GEG consideró que los resultados del ensayo analizado fueron significativos a favor de la intervención (16 ictus menos por 1000), y que la seguridad fue mejor en el grupo de la intervención, con un riesgo de hemorragia menor con apixabán frente a warfarina (16 hemorragias menos por 1000, 27 % de reducción relativa) por este motivo, se realizó la recomendación a favor de la intervención (apixabán).

El desenlace nuevo ictus se consideró favorable a la intervención ya que el valor del estimador estuvo a favor de apixabán y el IC incluyó valores a favor de la intervención. Este mismo caso ocurrió en el desenlace hemorragia grave. En ambos casos el límite inferior del intervalo de confianza se encontró muy próximo al valor nulo, aunque este aspecto no fue considerado relevante al no cruzarlo.

En el desenlace o variable mortalidad por cualquier causa se consideró relevante tanto el valor del efecto como que el IC incluyó el valor nulo. Esta circunstancia hizo que el GEG no pudiera conocer con confianza el valor de la intervención en el estudio analizado y que el GEG considerara que los valores observados no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención (apixabán).

En general, se observó riesgo de sesgos y seguimiento a corto plazo en los resultados observados en los estudios incluidos y por tanto, baja confianza en los resultados obtenidos, sin embargo, al observarse diferencias entre variables en relación a la inclusión o no del valor nulo en el intervalo de confianza, el GEG consideró necesario aumentar esta confianza en las 2 variables o desenlaces que no incluyeron valores nulos en el IC del efecto absoluto y relativo. En estas dos variables (nuevo ictus y hemorragia grave) se consideró que aportaban resultados de calidad moderada.

IV. Uso de recursos y costes

Se localizó una revisión sistemática de literatura sobre la eficiencia económica de apixabán en la prevención de fibrilación auricular no valvular donde se incluyeron 26 trabajos en los que en siete se comparaba con warfarina/acenocumarol, en 14 trabajos se evaluaba frente a warfarina u otros ACOD, frente a aspirina en dos trabajos y frente aspirina/warfarina en tres trabajos²⁵. En los resultados de los trabajos desarrollados en Europa el rango de la ratio coste-efectividad incremental varió entre 5 607 € por AVAC ganado hasta 57 245 € por AVAC ganado.

Se localizó una publicación comparando apixabán frente a acenocumarol en el entorno del Sistema Nacional de Salud en España basándose en datos del ensayo ARISTOTLE y asumiendo la equivalencia terapéutica entre warfarina y acenocumarol donde se ofrecieron resultados de 12 825 € por AVAC desde la perspectiva de Sistema Nacional de Salud y 9 412 bajo la perspectiva social²⁶.

También se localizó una publicación en el entorno del Sistema Nacional de Salud en España basándose en los datos clínicos del ensayo AVERROES donde se presentaron resultados que indicaron que apixabán fue coste-efectivo frente a ácido acetilsalicílico en prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular con contraindicación de antivitaminas K, si bien esta comparación se excluyó de la guía tras su valoración por considerarse infrecuente en la práctica clínica²⁷.

V. Aceptabilidad

El GEG consideró que la recomendación de tratar con apixabán en la prevención secundaria del ictus probablemente sería bien aceptada por los pacientes y los profesionales debido a que no requerirían controles rutinarios, presentaría una forma de administración fácil y evitaría la vigilancia de alimentos ricos en vitamina K. Asimismo, reduciría las interacciones farmacológicas en comparación con warfarina.

VI. Factibilidad

El GEG consideró que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades y que sería factible su incorporación a la práctica clínica.

VII. Equidad

El GEG consideró que elaborar la recomendación probablemente aumentaba la equidad al permitir contar una alternativa que evitaría repetidas visitas al Centro de Salud para realizar controles de INR, la mayoría de las veces acompañados por sus familiares al tratarse de población anciana.

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, 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 FA representa un problema global, al afectar al 1 – 2 % de la población, siendo la prevalencia en la población española del 8,5 % entre las personas mayores de 60 años²⁸. La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente entre la población mundial y presentan hasta 5 veces más riesgo de sufrir un ictus isquémico cuando se compara con el riesgo de la población general²⁰. En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó en el año 2018 1 526 340 estancias hospitalarias y 26 420 defunciones (11 435 en hombres y 14 985 en mujeres), con una tasa de morbilidad hospitalaria de 236 / 100 000 habitantes y una tasa de mortalidad de 59,76 /100 000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 20/10/2020). Teniendo en cuenta estos datos, el problema se consideró una prioridad. Sobre todo por el alto riesgo de recurrencia y la elevada tasa de mortalidad y morbilidad en los pacientes con FA y antecedentes de ictus²⁹.
- **Consideraciones adicionales:** todos los miembros del GEG consideraron el ictus como un problema sanitario prioritario, algunos miembros hicieron hincapié en la carga de la enfermedad y la discapacidad potencial en los pacientes.

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación²⁹⁻³¹:** en el desenlace o variable nuevo ictus se favoreció la intervención con apixabán (el estimador del efecto está a favor y el IC no incluyó valores nulos). Se observaron los siguientes valores: efectos absolutos (diferencia de riesgo) de 16 casos menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 27 menos a 1 menos) y HR de 0,71 (IC del 95 % de 0,52 a 0,98).

Se observó que el límite inferior del intervalo de confianza se situó muy próximo al valor nulo aunque este aspecto no fue considerado relevante por el GEG. No se observaron casos de AIT o embolismo sistémico.

En el estudio observacional, un 0,8 % de pacientes en tratamiento con apixabán presentaron tanto embolismo sistémico como nuevos AIT, aunque la población de estudio fue muy pequeña y se observó un escaso número de eventos.

En el desenlace o variable mortalidad por cualquier causa, se observaron 9 menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 25 menos a 10 más) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un HR de 0,89 (con un IC del 95 % de 0,70 a 1,12).

En general el número de eventos en las variables o desenlaces fue escaso, aunque este aspecto no influyó en la elaboración de la recomendación.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que, con la evidencia disponible, el verdadero valor de algunas variables analizadas era desconocido al incluir el valor nulo en el intervalo de confianza. Por este motivo, se planteó que apixabán presentaba valor positivo en los desenlaces o variables de resultado nuevo ictus y hemorragia grave y un valor del efecto desconocido en la variable mortalidad por cualquier causa, al considerar que las dos primeras variables tenían un intervalo de confianza que no incluía el valor nulo. El GEG manifestó que el hecho de reducir 16 ictus menos por 1000 pacientes tratados, generaba un 29 % de reducción relativa, lo que suponía una magnitud relevante.

El GEG destacó 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. Esta reflexión se extrapolaría a todas las comparaciones de la guía.

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** los resultados observados en el ensayo clínico para la variable hemorragia o sangrado grave fueron: 16 casos menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 27 menos a 1 menos) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un HR de 0,73 (con IC del 95 % de de 0,55 a 0,98). En el estudio observacional se observó un 0,8 % de embolismo sistémico, no obteniéndose datos de los casos en warfarina al no haber grupo comparador (estudio observacional). Esta misma circunstancia ocurrió con la variable nuevo AIT.
- **Consideraciones adicionales:** se incluyó un estudio observacional con el objetivo de aportar información sobre la efectividad de la intervención (apixabán). Este estudio no presentó grupo control por lo que no se pudo calcular el efecto absoluto. No se asumió el grupo control del ensayo clínico al considerar que el escaso tamaño muestral del estudio observacional y el escaso número de eventos aportarían una información muy imprecisa, con una confianza muy baja en la estimación del efecto.

Se facilitó como consideraciones adicionales o información de posible interés la siguiente:

Se incluyó la información localizada de un registro sueco que publicó datos procedentes del *Stroke Register (Riks-Stroke)* desde 2001 hasta 2005, *National Patient Register (NPR)* de 1987 al 2005 y *Cause of Death Register* para la fecha de fallecimiento, que incluyó los años 2001 al 2007 y para las causas de muerte de 2001 a 2004³². El registro incluyó información de pacientes con ictus y tratamiento con warfarina. De los 20 442 pacientes con fibrilación auricular e ictus isquémico (edad media = 79,5 años), el 31 % (n = 6 399) recibieron warfarina. En estos pacientes se observó un menor riesgo de mortalidad (0,67 % intervalo de confianza del 95 %, 0,63 – 0,71), por lo que los pacientes no tratados con warfarina tendrían un 33 % más riesgo de sufrir un nuevo ictus que los tratados con antiplaquetarios. Los autores del registro concluyeron que la terapia con warfarina en pacientes con fibrilación auricular e ictus isquémico se asoció con un menor riesgo de muerte frente a no tratar. No se incluyó información sobre pacientes tratados con apixabán.

En un estudio localizado se analizaron los datos de un registro japonés³³. Este estudio incluyó 7 406 pacientes con FA no valvular y con 2 años de seguimiento, hasta su fallecimiento o hasta sufrir un ictus. Se analizaron las tasas y efectos de warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos relacionados con nuestras variables de estudio en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron que únicamente el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico y se observó hemorragia grave en el 3,0 % de los pacientes.

En el estudio observacional en 1 487 pacientes de EE.UU. que participaron en el programa *Get With The Guidelines (GWTG)-Stroke* y vinculados a Medicare (en el contexto del estudio PROSPER), se realizó el seguimiento de pacientes con FA e ictus en tratamiento con warfarina y se comparó las diferencias entre no tratar o tratar con warfarina³⁴. En los pacientes tratados con warfarina se observó una mortalidad por cualquier causa de 0,72 con IC del 99 % entre 0,63 y 0,84 y de ictus recurrente de 0,63 con IC del 99 % entre 0,48 y 0,83. Los pacientes al alta tratados con warfarina presentaron una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR ajustado 0,87 con IC del 99 % de 0,78 a 0,98), para cualquier causa de mortalidad (0,72, con IC de 99 % 0,63 a 0,84) e ictus recurrente (0,63, con IC 0,48 a 0,83).

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

- **Juicio:** *baja*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** en general, el GEG mostró confianza baja en los resultados al aplicar los criterios GRADE al ensayo clínico, principalmente debido a la imprecisión (bajo número de eventos) y la magnitud de los efectos. Se consideró que en aquellas variables que no incluyeran el valor nulo en el IC del cálculo de efectos relativos y absolutos se aumentaría la confianza en el efecto observado, considerándose de confianza moderada/baja. En el análisis de la variable mortalidad se consideró muy relevante el escaso número de eventos y el amplio intervalo de confianza del estimador que incluía el valor nulo. En este caso se consideró que existía baja confianza en que el resultado aportado por el estudio permitiera conocer el valor del estimador.

Los resultados obtenidos en el estudio observacional sobre la aparición de nuevos AIT y embolismos sistémicos no influyeron en la elaboración de la recomendación. Se consideró con alto riesgo de sesgos y de baja o muy baja confianza.

En general, se observó riesgo de sesgo (ver valoración perfil GRADE) debido a la imprecisión de los resultados aportados por el estudio y la posible evidencia indirecta en el balance entre los beneficios y riesgos (poco claro).

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, la confianza global en la evidencia facilitada sería baja.

- **Consideraciones adicionales:** se consideró que había una diferencia entre las variables con intervalo de confianza que incluía el valor nulo y aquellas que no, los miembros del GEG consideraron clínicamente muy relevantes los desenlaces nuevo ictus y sangrado grave, donde el intervalo de confianza no incluyó el valor nulo. En estas dos variables se consideró de menor relevancia la aparición de un escaso número de eventos. Por este motivo, aun estando el valor inferior del *hazard ratio* en ambas variables en el valor 0,98 la mayoría de los clínicos consideraron que la confianza en el resultado podría considerarse moderada.

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:** se localizó una revisión sistemática y su actualización posterior y en ellas se observó una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes^{4,5}. La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio de los pacientes. Los pacientes parecieron conceder más importancia al riesgo de sufrir un nuevo ictus que al riesgo de sangrado. En los estudios localizados se observó una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, aceptando el riesgo de sangrado y valorando el ictus discapacitante como una consecuencia peor que la muerte. Otros factores percibidos como importantes cuando se administraron anticoagulantes fueron la ausencia de interacción con la comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración.
- **Consideraciones adicionales:** la mayoría de los miembros del GEG consideró que probablemente no existió incertidumbre o variabilidad importantes en cómo los pacientes valorarían los desenlaces principales.

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 los resultados del ensayo analizado fueron significativos a favor de la intervención y que la seguridad fue mejor en el grupo de la intervención, con un riesgo de hemorragia grave menor con apixabán frente a warfarina (16 hemorragias menos por 1000, 27 % de reducción relativa) por este motivo, se realizó la recomendación condicional a favor de la intervención (apixabán).

El desenlace nuevo ictus se observó que favorecía la intervención, con 16 casos menos por 1000 pacientes (27 menos a 1 menos). El estimador del efecto estuvo a favor del apixabán y el IC incluyó valores a favor de la intervención, aunque el límite inferior del intervalo de confianza se encontró muy próximo al valor nulo, el IC no lo incluyó.

En el desenlace mortalidad por cualquier causa, se consideró que se desconocía el valor del estimador puntual del efecto del estudio, los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención al incluir el intervalo de confianza el valor nulo (9 casos menos por 1000 pacientes con IC del 95 % de 25 menos a 10 más).

En las variables AIT y embolismos sistémicos no pudo estimarse el balance del efecto. Se incluyeron los resultados procedentes de un estudio observacional con muy pocos casos (3) y una muestra escasa (380) y sin grupo comparador, con el objetivo de incluir toda la evidencia localizada que pudiera facilitar la elaboración de la recomendación.

- **Consideraciones adicionales:** los expertos clínicos consideraron que el balance de los efectos probablemente favorecería la intervención. En el desenlace o variable nuevo ictus y hemorragia grave el estimador del efecto estuvo a favor de apixabán y el IC incluyó valores a favor de la intervención. En la variable mortalidad por cualquier causa, el estimador del efecto estuvo a favor de apixabán, aunque los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención. En la variable AIT y embolismo sistémico los resultados no fueron estimables.

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

- **Juicio:** *costes moderados.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** se localizó una publicación comparando apixabán frente a acenocumarol asumiendo la equivalencia terapéutica entre warfarina y acenocumarol donde se ofrecieron resultados de 12 825 € por AVAC desde la perspectiva de Sistema Nacional de Salud y 9 412 bajo la perspectiva social²⁶.
- **Consideraciones adicionales:** se aportó al GEG una consulta de precios en el Nomenclátor de facturación de octubre de 2018 del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de las alternativas a comparar para aportar una idea general del coste de los fármacos. Con fecha junio del 2020 se verificó mediante otra consulta al Nomenclátor de facturación que los precios se habían mantenido. Dicha consulta aparece reflejada en el material metodológico.

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

- **Juicio:** *alta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** precios oficiales del Ministerio de Sanidad para apixabán y warfarina.
- **Consideraciones adicionales:** podría considerarse que la confianza en los recursos requeridos fue alta al tratarse de estudios incluidos de ámbito nacional y los precios oficiales del Ministerio de Sanidad.

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:** se han tenido en cuenta las mismas referencias incluidas en el apartado de recursos^{26,27}.
- **Consideraciones adicionales:** podría considerarse que la confianza en los resultados de coste-efectividad fue moderada por las limitaciones metodológicas y debido al limitado número de estudios considerados.

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

- **Juicio:** *probablemente aumentado.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.

- **Consideraciones adicionales:** la mayoría de los miembros del GEG consideraron que la recomendación a favor de utilizar apixaban probablemente facilitaría un aumento de la equidad ya que permitiría un mayor aumento de pacientes que podría acceder a recibir apixabán.

El GEG puso de manifiesto que la utilización de warfarina obligaría a realizar repetidas visitas al Centro de Salud para realizar controles de INR, la mayoría de las veces acompañados por sus familiares al tratarse de población anciana, esto podría disminuir la equidad (posibilidad de acceder a un tratamiento adecuado), adherencia y accesibilidad de estos pacientes. En estos pacientes, poder disponer de una alternativa que necesite menos controles y visitas al Centro de Salud facilitaría el acceso a un tratamiento de la prevención secundaria del ictus.

Cabe señalar que un miembro del GEG reflexionó sobre la limitación de que el hecho de que la recomendación fuese únicamente débil podría reducir la equidad y accesibilidad al tratamiento con apixabán debido a que si la recomendación fuese fuerte sería de mayor cumplimiento y homogeneidad. Otro experto consideró que estos aspectos podrían no tener ningún impacto sobre la equidad, por lo que, aunque la mayoría se inclinó por un probable aumento, no se observó consenso en este aspecto.

Para la elaboración de todas las recomendaciones sobre ACOD se facilitó la información localizada desagregada por sexo. En general este aspecto no se desarrolló ni en los resultados de los ensayos clínicos, ni en las series o los registros localizados. No fue considerado un factor relevante por la mayoría de los miembros del GEG para su desarrollo en la recomendación o las líneas de investigación.

Enfermedades cerebrovasculares	Mujeres	Hombres
Morbilidad hospitalaria (estancia hospitalaria)	575.675	663.658
Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10 ⁵)	207	248
Defunciones	15.566	11.556
Trastornos de la conducción y disritmias	Mujeres	Hombres
Morbilidad hospitalaria	175.513	206.889
Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10 ⁵)	149	189
Defunciones causadas por FA	4.095	2.117

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

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados. Esta misma circunstancia sucedió en el resto de los aspectos cualitativos explorados.

Únicamente se localizó un registro que mostró, en general, una elevada adherencia (> 90 %) al tratamiento anticoagulante en la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA. No se realizaron análisis de subgrupos que facilitarían la elaboración de recomendaciones³⁵.

- **Consideraciones adicionales:** en general los expertos consideraron que los pacientes y profesionales aceptarían la prescripción de apixabán como prevención secundaria del ictus.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados. Esta misma circunstancia sucedió en el resto de los aspectos cualitativos explorados.
- **Consideraciones adicionales:** los expertos consideraron que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades. Un miembro del GEG propuso incluir una excepción a la implementación, en aquellos pacientes sin indicación (según la guías o publicaciones del Ministerio) considerando los costes actuales. En esta excepción consideraron que probablemente no sería viable.

Para la valoración de la factibilidad y viabilidad de la implementación de la intervención se facilitaron a los miembros del GEG documentos elaborados por diferentes asociaciones y sociedades científicas. Asimismo, los expertos (fundamentalmente la coordinación clínica) facilitaron aquellos documentos considerados de más reciente publicación (actuando como agentes informantes de publicaciones relevantes) y documentos clave.

Se utilizaron las guías publicadas por las Asociaciones Americanas del Corazón y del Ictus (AHA/ASA) para la atención temprana a los pacientes con ictus agudo³⁶, Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y Española de Cardiología, en colaboración con la Asociación Europea de Cirugía Cardio Torácica (EACTS) y con contribución de la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA) de 2016³⁷, la guía del *American College of Chest Physicians*⁵ y *the Canadian Stroke Best Practice Recommendations for the Secondary Prevention of Stroke*³⁸.

Se identificó un estudio que utilizó los datos de un registro de pacientes procedentes de una unidad de ictus, diagnosticados en la mayoría de los casos de FA³⁹.

Un miembro del GEG propuso la inclusión de las guías como resultados, en los perfiles y marcos de evidencia, ya que se consideraban los documentos de referencia, así mismo se propuso la inclusión de documentos de síntesis que pudieran facilitar la elaboración de recomendaciones, siendo valorados en función de los criterios de inclusión y exclusión propuestos. Finalmente no se pudieron incluir al no cumplirse dichos criterios.

Subpregunta 1.2.

- En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse dabigatrán 110 mg 2 veces al día?

Contexto

El contexto de esta subpregunta es similar al detallado en la primera comparación. Se mantiene la misma población y la diferencia es la intervención propuesta, en este caso dabigatrán 110 mg. Todas las subpreguntas propuestas se consideraron relevantes ante la necesidad de evaluar las diferentes alternativas farmacológicas existentes en el tratamiento para la prevención secundaria del ictus y abordar una patología con importante carga de la enfermedad, como se detalla en la primera subpregunta sobre apixabán y que recoge varias publicaciones de tipo descriptivo localizadas en la revista *Stroke (AHA/ASA Journals)*.

Recomendación

Tras analizar la evidencia disponible sobre dabigatrán 110 mg frente a warfarina (ante la ausencia de más comparadores disponibles en la literatura con los criterios de inclusión y priorización propuestos) se estableció la siguiente recomendación:

En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular se sugiere utilizar dabigatrán 110 mg 2 veces al día frente a warfarina (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 GEG manifestó que el desenlace mortalidad por cualquier causa y mortalidad de causa vascular podría tener una diferencia significativa a favor de la intervención. El GEG consideró que el beneficio de la intervención (25 fallecimientos menos por cualquier causa por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg, 28 % de reducción relativa) fue relevante y concluyente a favor de la intervención, al no incluir el IC el valor nulo.

El beneficio sobre la seguridad fue favorable a dabigatrán 110 mg, con un riesgo de hemorragia menor con dabigatrán 110 mg frente a warfarina (27 hemorragias menos por 1000, 33 % de reducción relativa), y el intervalo de confianza no incluyó el valor nulo; sin embargo, en el desenlace infarto de miocardio, dabigatrán 110 mg produjo un efecto indeseable, con 3 eventos más en el grupo de intervención frente al comparador (warfarina), aunque los resultados no fueron concluyentes, ya que el IC incluyó el valor nulo.

El GEG consideró que el balance beneficio/riesgo era favorable a dabigatrán 110 mg frente a warfarina.

La magnitud de los efectos deseables e indeseables podrían ser considerados moderados –mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular y hemorragia grave (a favor de la intervención)– sin embargo, los desenlaces infarto agudo de miocardio y nuevo ictus no fueron concluyentes.

El GEG señaló que la mejora clínica y de la calidad de vida de los pacientes en la experiencia clínica con dabigatrán 110 mg, así como la mayor comodidad de uso al no requerir monitorizaciones y la escasa interferencia con alimentos y otros fármacos, apoyaba la recomendación débil a favor.

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)

La calidad de los resultados se consideró baja para los desenlaces mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular y hemorragia grave y muy baja para los desenlaces nuevo ictus e infarto agudo de miocardio.

En general, se observaron serias limitaciones por riesgo de sesgos, evidencia indirecta (dudosa) e imprecisión de los resultados (valores del IC del 95 % a favor y en contra de la intervención en los desenlaces nuevo ictus e infarto de miocardio y escaso número de eventos). El periodo de seguimiento fue corto.

El GEG acordó aumentar la confianza en las variables o desenlaces que no incluyeron el valor nulo en el IC de los efectos absolutos y relativos. Esta circunstancia ocurrió en las variables mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular y hemorragia grave.

Teniendo en cuenta que según la metodología GRADE la confianza global correspondería al valor más bajo de todos los desenlaces, y que la confianza se mantuvo muy baja en el desenlace nuevo ictus, la confianza global se consideró muy baja.

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

El GEG consideró que probablemente no existía incertidumbre o variabilidad importantes y que la aceptabilidad de dabigatrán 110 mg sería probable al no requerir controles rutinarios y presentar una fácil forma de administración. Otro aspecto que puso de manifiesto el GEG y que podría facilitar la aceptabilidad o preferencia de los pacientes sería que dabigatrán 110 mg evitaría el inconveniente que supondría la vigilancia de alimentos ricos en vitamina K o el número de fármacos que interaccionan con warfarina.

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

Se consideró clínicamente relevante comenzar el análisis de los resultados con la valoración de la variable nuevo ictus, por lo que se realizó de esta forma en todos los capítulos de la guía. El GEG consideró el desenlace nuevo ictus el más relevante de todos los resultados críticos o claves.

Se observó una diferencia de riesgo o efecto absoluto (IC del 95 %) de: 5 ictus menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (18 menos a 14 más), mortalidad por cualquier causa 25 menos por 1000 (41 menos a 4 menos), mortalidad de causa vascular

21 menos por 1000 (32 menos a 4 menos), hemorragia grave 27 menos por 1000 (41 menos a 7 menos) e infarto agudo de miocardio 3 más por 1000 (5 menos a 17 más).

En porcentajes de pacientes, se observó una reducción favorable a dabigatrán 110 mg de 0,5 % en el desenlace nuevo ictus, en mortalidad por cualquier causa de 2,6 %, en mortalidad de causa vascular de 2,1 % y en el desenlace hemorragia o sangrado grave de 2,7 %; en el desenlace infarto agudo de miocardio se observó una reducción de 0,2 % a favor de warfarina.

Los resultados obtenidos en los análisis del efecto relativo fueron: nuevo ictus RR 0,90 (IC del 95 % de 0,63 a 1,29), mortalidad por cualquier causa RR 0,72 (IC del 95 % de 0,54 a 0,95), mortalidad de causa vascular RR 0,64 (IC del 95 % de 0,45 a 0,93), hemorragia grave RR 0,67 (IC del 95 % de 0,49 a 0,91) e infarto agudo de miocardio RR 1,20 (IC del 95 % de 0,61 a 2,37).

b) Balance de los efectos

Los dos desenlaces más relevantes para la elaboración de la recomendación fueron la reducción en la aparición de nuevos ictus (efecto deseable) y hemorragias graves (efecto indeseable). El GEG consideró que el desenlace nuevo ictus no era concluyente al incluir el IC valores a favor y en contra de la intervención, y que la seguridad fue mejor en el grupo de la intervención, con un riesgo de hemorragia menor con dabigatrán 110 mg frente a warfarina (27 episodios de hemorragia menos por 1000, 33 % de reducción relativa), siendo este resultado concluyente a favor de la intervención.

Por otra parte, el infarto de miocardio incluyó valores a favor y en contra de la intervención, con un riesgo de infarto de miocardio menor con warfarina frente a dabigatrán 110 mg (3 episodios de infarto de miocardio más en el grupo de dabigatrán 110 mg y 20 % de incremento de riesgo relativo).

El GEG consideró que el balance beneficio / riesgo fue favorable a dabigatrán 110 mg frente a warfarina, aunque aplicando los criterios GRADE, existía imprecisión en todos los desenlaces debido al escaso número de eventos y tamaño de la muestra insuficiente.

En general se observaron limitaciones por riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión, así como seguimiento a corto plazo de los resultados observados en los estudios incluidos y por tanto muy baja confianza en los resultados obtenidos.

IV. Uso de recursos y costes

La sustitución de acenocumarol por los fármacos ACOD supone un mayor coste que *a priori* podría ser compensado por la mayor efectividad y que requeriría evaluaciones económicas para mostrar si merece la pena económicamente. Existen publicaciones en el entorno del Sistema Nacional de Salud en España que indican que dabigatrán puede ser una intervención coste-efectiva, por debajo del umbral habitual de decisión de 30 000 euros por AVAC, si bien es necesario demostrar claramente las mejoras en efectividad⁴⁰⁻⁴³. En concreto, el análisis de impacto presupuestario realizado por los Bonet Plá *et al.* estimó que la sustitución generalizada de acenocumarol por dabigatrán a dosis de 110 mg implicaba un coste de 1037 € / año / paciente ya que con acenocumarol el coste era de 300 € / paciente / año y con dabigatrán 1337 € / paciente / año. Por ello los autores concluían que, dado el elevado coste, se proponía en vez de la sustitución generalizada, un cambio de tratamiento para los subgrupos de alto riesgo o de difícil control con acenocumarol.

V. Aceptabilidad

El GEG consideró que la recomendación favorable a tratar con dabigatrán 110 mg en la prevención secundaria del ictus probablemente sería bien aceptada por los pacientes y los profesionales debido a que no requerirían controles rutinarios, presentaría una forma de administración fácil y evitaría la vigilancia de alimentos ricos en vitamina K. Asimismo, reduciría las interacciones farmacológicas en comparación con warfarina.

VI. Factibilidad

El GEG manifestó que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades y que sería factible su incorporación a la práctica clínica.

VII. Equidad

El GEG declaró que la recomendación probablemente aumentaría la equidad al contar con una alternativa que evitaría repetidas visitas al Centro de Salud para realizar controles de INR, acompañados con asiduidad por sus familiares al tratarse de población anciana.

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 problema se considera una prioridad debido a que los pacientes con FA y antecedentes de ictus presentan un alto riesgo de recurrencia con una elevada tasa de mortalidad y morbilidad, que continúa siendo elevada en los pacientes en tratamiento con AVK²⁹.
- **Consideraciones adicionales:** todos los miembros del GEG consideraron el ictus como un problema sanitario prioritario, algunos miembros destacaron la carga de la enfermedad y la discapacidad potencial en los pacientes.

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

- **Juicio:** *moderada*.
- **Evidencia procedente de la investigación**^{44,45}: en el desenlace nuevo ictus se observaron los siguientes valores: efecto absoluto de 5 casos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (IC del 95 % de 18 menos a 14 más) y RR de 0,90 (IC del 95 % de 0,63 a 1,29). El GEG consideró que el verdadero efecto de esta variable era desconocido en el estudio analizado. En el desenlace mortalidad por cualquier causa, se observaron 25 eventos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (IC del 95 % de 41 menos a 4 menos) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un RR de 0,72 % (con un IC del 95 % de 0,54 a 0,95).

En el desenlace mortalidad por causa vascular, se observaron 21 eventos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (IC del 95 % de 32

menos a 4 menos) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un RR de 0,64 % (con un IC del 95 % de 0,45 a 0,93).

En general el número de eventos en los desenlaces fue escaso, esto limitó la calidad de los desenlaces debido a imprecisión, con poca confianza en la estimación del efecto.

- **Consideraciones adicionales:** algunos miembros del GEG consideraron que, con la evidencia disponible, el verdadero valor de algunas variables analizadas (nuevo ictus, infarto agudo de miocardio) era desconocido al incluir el valor nulo en el intervalo de confianza. Se consideró que los desenlaces mortalidad por cualquier causa y mortalidad por causa vascular presentaban un valor positivo y concluyente para dabigatrán 110 mg, al tener un intervalo de confianza que no incluía el valor nulo; el hecho de reducir en 25 y 21 fallecimientos menos respectivamente por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (28 % y 36 % de reducción relativa) suponía una magnitud moderada; sin embargo, se consideró que la variable nuevo ictus presentó un valor del efecto desconocido al incluir el valor nulo en el IC. Consideraron que la reducción de 5 ictus menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg y un 10 % de reducción relativa, podría considerarse una magnitud pequeña.

Como consideraciones adicionales o información de posible interés se facilitó la referida en el mismo apartado de la subpregunta 1.1.

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

- **Juicio:** *moderada*.
- **Evidencia procedente de la investigación^{44,45}:** los resultados observados en el ensayo clínico para la variable hemorragia grave fueron: 27 eventos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (IC del 95 % de 41 menos a 7 menos) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un RR de 0,67 (con IC del 95 % de 0,49 a 0,91). En la variable infarto agudo de miocardio fueron: 3 eventos más por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (IC del 95 % de 5 menos a 17 más) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un RR de 1,20 (con IC del 95 % de 0,61 a 2,37).
- **Consideraciones adicionales:** en un estudio localizado se analizaron los datos de un registro japonés³³. Este estudio incluyó 7 406 pacientes con FA no valvular y con 2 años de seguimiento, hasta su fallecimiento o hasta sufrir un ictus. Se analizaron las tasas y efectos de warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos relacionados con nuestras variables de estudio en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron que únicamente el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico y se observó hemorragia grave en el 3,0 % de los pacientes.

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

- **Juicio:** *muy baja*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** en general, el GEG mostró certeza muy baja en los resultados al aplicar los criterios GRADE a los desenlaces (ver valoración en el perfil GRADE); se observaron limitaciones debido a riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión (bajo número de eventos, escaso tamaño muestral).

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones la confianza global en la evidencia facilitada sería muy baja.

- **Consideraciones adicionales:** se consideró que había una diferencia entre las variables con intervalo de confianza que incluía el valor nulo y aquellas que no y se acordó aumentar la certeza en aquellas variables que no incluyeron el valor nulo. En esta comparación se consideró que se tenía baja certeza en los desenlaces mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular y hemorragia grave; por el contrario, las variables nuevo ictus e infarto de miocardio no fueron concluyentes, por ello la certeza se consideró muy 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:** se localizó una revisión sistemática y su actualización posterior en las que se observó una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes^{4,5}. La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio de los pacientes. En los estudios localizados se observó una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, aceptando el riesgo de sangrado y valorando el ictus discapacitante como una consecuencia peor que la muerte. Otros factores percibidos como importantes cuando se administraron anticoagulantes fueron la ausencia de interacción con la comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que probablemente no existía incertidumbre o variabilidad importantes en cómo los pacientes valorarían los desenlaces principales.

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 manifestó que los resultados del ensayo analizado, valorados conjuntamente, estuvieron a favor de la intervención. La seguridad fue favorable a dabigatrán 110 mg, por este motivo, se realizó la recomendación condicional a favor de la intervención (dabigatrán 110 mg).

Se consideró que en el desenlace nuevo ictus se desconocía el valor del estimador puntual del efecto de la intervención, ya que los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención al incluir el intervalo de confianza el valor nulo (5 casos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg con IC del 95 % de 18 menos a 14 más).

En el desenlace mortalidad por cualquier causa, el resultado fue favorable a la intervención, con 25 casos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg con IC del 95 % de 41 menos a 4 menos. El estimador del efecto estuvo a favor de dabigatrán 110 mg y el IC incluyó valores a favor de la intervención.

En el desenlace mortalidad por causa vascular el estimador del efecto fue de 21 casos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (IC del 95 %

de 32 menos a 4 menos). El estimador del efecto estuvo a favor de dabigatrán 110 mg y el IC no incluyó el valor nulo.

En el desenlace hemorragia grave, el estimador del efecto fue de 27 eventos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg, con IC del 95 % de 41 menos a 7 menos). El estimador del efecto estuvo a favor de dabigatrán 110 mg y el IC no incluyó el valor nulo.

En el desenlace infarto agudo de miocardio, el estimador del efecto fue de 3 eventos más por 1000 pacientes, con IC del 95 % de 5 menos a 17 más. Se consideró que se desconocía el valor del estimador puntual del efecto de la intervención y los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención al incluir el intervalo de confianza el valor nulo.

- **Consideraciones adicionales:** los expertos clínicos consideraron que el balance de los efectos probablemente favorecía a la intervención. En los desenlaces mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular y hemorragia grave el estimador del efecto estuvo a favor de dabigatrán 110 mg y los valores fueron concluyentes a favor de la intervención. En el desenlace nuevo ictus el estimador del efecto fue favorable a dabigatrán 110 mg y en el desenlace infarto de miocardio el efecto fue favorable a warfarina; los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención en estos 2 últimos desenlaces.

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

- **Juicio:** *costes moderados.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG utilizó la tabla de precios incluida en el apartado magnitud de los recursos requeridos (costes) de la primera comparación (apixabán vs. warfarina).
- **Consideraciones adicionales:** se aportó al GEG una consulta de precios en el Nomenclátor de facturación de octubre de 2018 del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de las alternativas a comparar para aportar una idea general del coste de los fármacos. Con fecha junio del 2020 se verificó mediante otra consulta al Nomenclátor de facturación que los precios se habían mantenido. Dicha consulta aparece reflejada en el material metodológico.

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

- **Juicio:** *alta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** se localizaron publicaciones del entorno del Sistema Nacional de Salud en España que indican que dabigatrán puede ser una intervención coste-efectiva, si se considera el umbral habitual de decisión de 30 000 euros por AVAC, si bien es necesario demostrar claramente las mejoras en efectividad⁴⁰⁻⁴³.
- **Consideraciones adicionales:** podría considerarse que la confianza en los recursos requeridos fue alta al tratarse de estudios incluidos de ámbito nacional y los precios oficiales del Ministerio de Sanidad.

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 localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados.
- **Consideraciones adicionales:** no se ha identificado ningún aspecto específico sobre el coste efectividad de dabigatrán 110 mg 2 veces al día frente a warfarina.

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

- **Juicio:** *probablemente reducido.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados.
- **Consideraciones adicionales:** no se ha identificado ningún aspecto específico que pueda afectar a la equidad en salud.

El GEG consideró que la recomendación probablemente facilitaría un aumento de la equidad ya que permitiría el aumento de pacientes que podría acceder a recibir dabigatrán 110 mg.

El GEG puso de manifiesto que la utilización de warfarina obligaría a realizar repetidas visitas al Centro de Salud para realizar controles de INR, la mayoría de las veces acompañados por sus familiares al tratarse de población anciana, esto podría disminuir la equidad (posibilidad de acceder a un tratamiento adecuado), adherencia y accesibilidad de estos pacientes. En estos pacientes, poder disponer de una alternativa que necesite menos controles y visitas al Centro de Salud facilitaría el acceso a un tratamiento para la prevención secundaria del ictus.

Para la elaboración de todas las recomendaciones sobre ACOD se facilitó la información localizada desagregada por sexo. Ver información adicional en la subpregunta 1.1.

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

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados. Esta misma circunstancia sucedió en el resto de los aspectos cualitativos explorados.

Únicamente se localizó un registro que mostró, en general, una elevada adherencia (> 90 %) al tratamiento anticoagulante en la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA³⁵. No se realizaron análisis de subgrupos que facilitaran la elaboración de recomendaciones.

- **Consideraciones adicionales:** en general los expertos consideraron que los pacientes y profesionales aceptarían la prescripción de dabigatrán 110 mg como prevención secundaria del ictus.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados. Esta misma circunstancia sucedió en el resto de los aspectos cualitativos explorados.
- **Consideraciones adicionales:** los expertos consideraron que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades. Un miembro del GEG propuso incluir una excepción a la implementación, en aquellos pacientes sin indicación (según la guías o publicaciones del Ministerio) considerando los costes actuales. En esta excepción consideraron que probablemente no sería viable.

Un miembro del GEG consideró relevante destacar que se dispone de un antídoto para dabigatrán cuyo principio activo es idaracizumab, el cual consultado su IPT requiere de muchos recursos y condiciones específicas para su utilización.

Para la valoración de la factibilidad y viabilidad de la implementación de la intervención se facilitaron a los miembros del GEG documentos elaborados por diferentes asociaciones y sociedades científicas. Ver información adicional en el mismo apartado de la subpregunta 1.1.

Subpregunta 1.3.

- En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse dabigatrán 150 mg 2 veces al día?

Contexto

El contexto de esta subpregunta es similar al detallado en la primera comparación. Se mantiene la misma población y la diferencia es la intervención propuesta, en este caso dabigatrán 150 mg. Todas las subpreguntas propuestas se consideraron relevantes al abordar una patología con importante carga de la enfermedad, como se detalla en la primera subpregunta sobre apixabán y que recoge varias publicaciones de tipo descriptivo localizadas en la revista *Stroke (AHA/ASA Journals)*.

El origen de esta pregunta clínica surge ante la necesidad de evaluar las diferentes alternativas farmacológicas existentes en el tratamiento para la prevención secundaria del ictus.

Recomendación

Tras analizar la evidencia disponible sobre dabigatrán 150 mg frente a warfarina (ante la ausencia de más comparadores disponibles en la literatura con los criterios de inclusión y priorización propuestos) se estableció la siguiente recomendación:

En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular se sugiere utilizar dabigatrán 150 mg / 12 horas frente a warfarina (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 GEG manifestó que no se obtuvieron diferencias significativas a favor o en contra de la intervención en ninguno de los desenlaces. Sin embargo, el GEG señaló que la mejora clínica y de la calidad de vida de los pacientes en la experiencia clínica con dabigatrán 150 mg, así como la mayor comodidad de uso al no requerir monitorizaciones y la escasa interferencia con alimentos y otros fármacos apoyaba la recomendación débil a favor.

La recomendación débil a favor de la intervención es el resultado de un balance beneficio / riesgo a favor o en contra de dabigatrán 150 mg, muy baja confianza en la evidencia e incertidumbre sobre si el efecto podría ser diferente al verdadero efecto de la intervención.

La magnitud de los efectos deseables e indeseables podrían ser considerada pequeña en todos los desenlaces excepto en la reducción de infarto agudo de miocardio, que podría considerarse moderada a favor de la comparación (warfarina).

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)

La calidad de los resultados se consideró muy baja para todos los desenlaces procedentes de un subgrupo de pacientes de un ensayo clínico (nuevo ictus, hemorragia grave, mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular e infarto agudo de miocardio) y de un pequeño estudio observacional sin grupo comparador (AIT y embolismo sistémico).

En general, se observaron serias limitaciones por riesgo de sesgos y evidencia indirecta y muy serias limitaciones por imprecisión de los resultados (valores del IC y escaso número de eventos). El periodo de seguimiento fue corto.

El GEG acordó aumentar la confianza en las variables que no incluyeron el valor nulo en el IC del efecto absoluto y relativo. Esta circunstancia no ocurrió en ninguna de las variables de esta comparación, ya que todas ellas incluyeron valores tanto a favor como en contra de la intervención en el IC del efecto absoluto y relativo. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la confianza global se consideró muy baja.

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

El GEG consideró que probablemente no existía incertidumbre o variabilidad importantes y que dabigatrán 150 mg sería aceptado al no requerir controles rutinarios y presentar una fácil forma de administración. Otro aspecto destacado por el GEG y que podría facilitar la aceptabilidad o preferencia de los pacientes sería que dabigatrán 150 mg evitaría el inconveniente que supondría la vigilancia de alimentos ricos en vitamina K o el numeroso número de fármacos que interaccionan con warfarina.

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

El GEG consideró el desenlace nuevo ictus el más relevante de todos los resultados críticos o claves, por ello, se decidió comenzar el análisis de los resultados con la valoración de la variable nuevo ictus en todos los capítulos de la guía.

Se observó un efecto absoluto o diferencia de riesgo (IC del 95 %) de: 10 ictus menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 150 mg (23 menos a 7 más), mortalidad por cualquier causa 4 menos por 1000 (24 menos a 21 más), mortalidad de causa vascular 1 menos por 1000 (18 menos a 21 más), hemorragia grave 1 más por 1000 (19 menos a 28 más) e infarto agudo de miocardio 7 más por 1000 (2 menos a 25 más). Los eventos identificados en el estudio observacional localizado no modificaron los resultados obtenidos en el ensayo clínico. Este estudio incluyó únicamente información sobre dabigatrán 150 mg sin que se pudiera analizar de forma comparativa con warfarina.

En porcentajes de pacientes, se observó una reducción de ictus en 1,1 % en pacientes tratados con dabigatrán 150 mg frente al tratamiento con warfarina y en mortalidad por cualquier causa un 0,2 % de reducción con dabigatrán 150 mg; en mortalidad de causa vascular no se observó ninguna reducción, en el desenlace hemorragia grave se observó una reducción de 0,2 % con warfarina y en el desenlace infarto agudo de miocardio se observó una reducción de 0,7 % con warfarina frente a dabigatrán 150 mg. En los desenlaces AIT y embolismo no pudo estimarse su valor.

Los resultados obtenidos en el efecto relativo fueron: nuevo ictus RR 0,79 (IC del 95 % de 0,54 a 1,14), mortalidad por cualquier causa RR 0,95 (IC del 95 % de 0,73 a 1,24), mortalidad de causa vascular RR 0,98 (IC del 95 % de 0,70 a 1,36), hemorragia grave RR 1,01 (IC del 95 % de 0,77 a 1,34) e infarto agudo de miocardio RR 1,57 (IC del 95 % de 0,83 a 2,99).

b) Balance de los efectos

El GEG consideró que el desenlace nuevo ictus no fue concluyente, al incluir valores a favor y en contra de la intervención, aunque el límite favorable a dabigatrán 150 mg fue superior al límite en contra (23 menos frente a 7 más); del mismo modo, la seguridad incluyó valores a favor y en contra de la intervención, obteniéndose un resultado muy similar en ambos grupos, con un riesgo de hemorragia menor con warfarina frente a dabigatrán 150 mg (una hemorragia grave menos y 1 % de reducción relativa).

Los datos son muy imprecisos para todos los desenlaces, según los criterios GRADE, y no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención, con posibilidad de un balance beneficio / riesgo a favor o en contra de dabigatrán 150 mg.

En general se observaron limitaciones por riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión, así como seguimiento a corto plazo en los resultados observados en los estudios incluidos. Esta circunstancia hizo que el GEG tuviera una confianza muy baja en los resultados obtenidos.

La recomendación sería débil, a la espera de nuevos estudios bien diseñados para este grupo de pacientes que demuestren la eficacia y efectividad de la intervención.

El GEG consideró que podría plantearse la posibilidad de describir algunas situaciones concretas en las que se podría realizar la recomendación a favor de dabigatrán 150 mg: si existe contraindicación o hipersensibilidad a warfarina o cualquier otra enfermedad que establezca su contraindicación, mal control de INR o imposibilidad de acceso a los controles de INR.

IV. Uso de recursos y costes

Para esta dosificación las publicaciones localizadas de Bonet Pla *et al.* 2013 y González Juanatey *et al.* 2012^{40,41} pueden también ser consideradas aplicables, pues estos trabajos del entorno del Sistema Nacional de Salud en España realizaron cálculos y estimaciones también con esta dosificación de dabigatrán 150 mg confirmando resultados muy similares.

V. Aceptabilidad

El GEG manifestó que la recomendación favorable a tratar con dabigatrán 150 mg en la prevención secundaria del ictus probablemente sería bien aceptada por los pacientes y los profesionales debido a que no requerirían controles rutinarios, presentaría una forma de administración fácil y evitaría la vigilancia de alimentos ricos en vitamina K. Asimismo, reduciría las interacciones farmacológicas en comparación con warfarina.

VI. Factibilidad

El GEG consideró que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades y consideraron que sería factible su incorporación a la práctica clínica.

VII. Equidad

El GEG consideró que la recomendación probablemente aumentaría la equidad al contar con una alternativa que evitaría repetidas visitas al Centro de Salud para realizar controles de INR, la mayoría de las veces acompañados por sus familiares al tratarse de población anciana.

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 problema se considera una prioridad debido a que los pacientes con FA y antecedentes de ictus presentan un alto riesgo de recurrencia con una elevada tasa de mortalidad y morbilidad, que continúa siendo elevada en los pacientes en tratamiento con AVK²⁹.
- **Consideraciones adicionales:** todos los miembros del GEG consideraron el ictus como un problema sanitario prioritario, algunos miembros destacaron la carga de la enfermedad y la discapacidad potencial en los pacientes.

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación**^{29,44,45}: el desenlace nuevo ictus no mostró diferencias significativas entre dabigatrán 150 mg y warfarina (el estimador del efecto está a favor, sin embargo el IC del 95 % incluyó el valor nulo).

Se observaron los siguientes valores: efecto absoluto (diferencia de riesgo) de 10 casos menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 23 menos a 7 más) y RR de 0,79 (IC del 95 % de 0,54 a 1,14).

En el estudio observacional se observó un 0,5 % de los pacientes en tratamiento con dabigatrán 150 mg con nuevo AIT, no se observó ningún embolismo sistémico, no obteniéndose datos de los pacientes en tratamiento con warfarina por lo que no se pudo analizar de forma comparativa.

En el desenlace mortalidad por cualquier causa el efecto absoluto fue de 4 eventos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 150 mg (IC del 95 % de 24 menos a 21 más) y un RR de 0,95 (con un IC del 95 % de 0,73 a 1,24).

En la variable mortalidad por causa vascular se observó un efecto absoluto de 1 evento menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 150 mg (IC del 95 % de 18 menos a 21 más) y un RR de 0,98 % (con un IC del 95 % de 0,70 a 1,36).

- **Consideraciones adicionales:** algunos miembros del GEG consideraron que, con la evidencia disponible, el verdadero valor de las variables analizadas era desconocido al incluir el valor nulo en el intervalo de confianza. Manifestaron que

el hecho de que por cada 1000 pacientes tratados con dabigatrán 150 mg se presentaran 10 ictus menos frente a los pacientes tratados con warfarina, generaba un 21 % de reducción relativa, lo que suponía una magnitud pequeña.

Se incluyó un estudio observacional con el objetivo de aportar información sobre la efectividad de la intervención. Este estudio no presentó grupo control por lo que no se pudo calcular el efecto absoluto. No se asumió el grupo control del ensayo clínico para hacer la comparación con warfarina al considerar que el escaso tamaño muestral del estudio observacional y el escaso número de eventos aportarían una información muy imprecisa, con una confianza muy baja en la estimación del efecto. Como consideraciones adicionales o información de posible interés se facilitó la referida en el mismo apartado de la subpregunta 1.1.

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación**^{29,44,45}: los resultados observados en el ensayo clínico para la variable hemorragia o sangrado grave fueron: 1 evento más por 1000 pacientes (IC del 95 % de 19 menos a 28 más) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un RR de 1,01 (con IC del 95 % de 0,77 a 1,34). Los resultados observados para la variable infarto agudo de miocardio fueron: 7 eventos más por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 150 mg (IC del 95 % de 2 menos a 25 más) como efecto absoluto y un RR de 1,57 (con IC del 95 % de 0,83 a 2,99); la magnitud del efecto del desenlace hemorragia grave podría considerarse pequeña y la del desenlace infarto agudo de miocardio podría considerarse mediana.
- **Consideraciones adicionales:** en un estudio localizado se analizaron los datos de un registro japonés³³. Este estudio incluyó 7 406 pacientes con FA no valvular y con 2 años de seguimiento, hasta su fallecimiento o hasta sufrir un ictus. Se analizaron las tasas y efectos de warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos relacionados con nuestras variables de estudio en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron que únicamente el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico y se observó hemorragia grave en el 3,0 % de los pacientes.

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

- **Juicio:** *muy baja*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** en general, el GEG consideró que había una certeza muy baja en los resultados al aplicar los criterios GRADE a los desenlaces (ver valoración en el perfil GRADE), debido a que se observaron limitaciones por riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión (bajo número de eventos, escaso tamaño muestral).

Los resultados obtenidos en el estudio observacional sobre la aparición de nuevos AIT y embolismos sistémicos no influyeron en la elaboración de la recomendación. Se consideró que presentaba un alto riesgo de sesgos y muy baja certeza en los resultados.

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, la certeza global en la evidencia facilitada sería muy baja.

- **Consideraciones adicionales:** se consideró que había una diferencia entre las variables con intervalo de confianza que incluía el valor nulo y aquellas que no. En esta comparación todas las variables incluyeron el valor nulo, por este motivo el GEG acordó que la certeza en el resultado podría considerarse muy 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:** se localizó una revisión sistemática y su actualización posterior en las que se observó una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes^{4,5}. La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio de los pacientes. En los estudios localizados se observó una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, aceptando el riesgo de sangrado y valorando el ictus discapacitante como una consecuencia peor que la muerte. Otros factores percibidos como importantes cuando se administraron anticoagulantes fueron la ausencia de interacción con la comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que probablemente no existió incertidumbre o variabilidad importantes en cómo los pacientes valorarían los desenlaces principales.

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:** en el desenlace nuevo ictus el estimador del efecto fue 10 casos menos por 1000 pacientes en tratamiento con dabigatrán 150 mg, con IC del 95 % de 23 menos a 7 más.

En el desenlace mortalidad por cualquier causa, el estimador del efecto fue de 4 casos menos por 1000 pacientes con IC del 95 % de 24 menos a 21 más.

En el desenlace mortalidad por causa vascular el estimador del efecto fue de 1 caso menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 18 menos a 21 más).

En el desenlace hemorragia grave, el estimador del efecto fue de 1 evento más por 1000 pacientes con IC del 95 % de 19 menos a 28 más.

En el desenlace infarto agudo de miocardio, el estimador del efecto fue de 7 eventos más por 1000 pacientes con IC del 95 % de 2 menos a 25 más.

En las variables AIT y embolismos sistémicos no pudo estimarse el balance del efecto (los resultados procedieron de un estudio observacional con muy pocos casos (2), una muestra escasa (381) y sin grupo comparador).
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que los resultados del ensayo analizado, valorados conjuntamente, no estuvieron a favor de la intervención ni a favor de la comparación, y la seguridad fue similar en ambos grupos.

En los desenlaces nuevo ictus, mortalidad por cualquier causa y mortalidad de causa vascular el estimador del efecto estuvo a favor de dabigatrán 150 mg

aunque los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención. En los desenlaces hemorragia grave e infarto agudo de miocardio el estimador del efecto fue favorable a warfarina y los valores tampoco fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención. En las variables AIT y embolismo sistémico los resultados no fueron estimables.

Por los motivos expuestos, el GEG consideró que podría matizarse la recomendación ante un paciente con fibrilación auricular que ha sufrido un ictus y tenga una función renal adecuada. Durante la revisión externa se hizo hincapié en que para conseguir la eficacia del fármaco sería necesario ajustar la función renal, ya que dabigatrán se elimina un 80% por riñón y su uso está contraindicado con Aclaramiento de creatinina, ACr < 30 ml/min.

Se podría plantear la posibilidad de recomendar anticoagulación oral con dabigatrán 150 mg o warfarina y añadir algunas situaciones concretas en las que se podría realizar la recomendación a favor de dabigatrán 150 mg: si existe contraindicación o hipersensibilidad a warfarina o cualquier otra enfermedad que establezca su contraindicación, mal control de INR o imposibilidad de acceso a los controles de INR, a la espera de nuevos estudios bien diseñados para este grupo de pacientes que demuestren la eficacia y efectividad de la intervención.

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

- **Juicio:** *costes moderados.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG utilizó la tabla de precios incluidas en el apartado magnitud de los recursos requeridos (costes) de la primera comparación (apixabán vs. warfarina).
- **Consideraciones adicionales:** se aportó al GEG una consulta de precios en el Nomenclátor de facturación de octubre de 2018 del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de las alternativas a comparar para aportar una idea general del coste de los fármacos. Con fecha junio del 2020 se verificó mediante otra consulta al Nomenclátor de facturación que los precios se habían mantenido. Dicha consulta aparece reflejada en el material metodológico.

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

- **Juicio:** *alta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.
- **Consideraciones adicionales:** no se ha identificado ningún aspecto específico sobre los posibles recursos derivados de la utilización de dabigatrán 150 mg.

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:** las publicaciones antes indicadas para dabigatrán 110 mg. pueden también ser consideradas aplicables pues estos trabajos

del entorno del Sistema Nacional de Salud en España indican estimaciones y cálculos también con esta dosificación indicando que dabigatrán puede ser una intervención coste-efectiva, por debajo del umbral habitual de decisión de 30 000 euros por AVAC, si bien es necesario demostrar claramente las mejoras en efectividad^{40,41}.

- **Consideraciones adicionales:** no se ha identificado ningún aspecto específico sobre coste efectividad de la intervención.

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

- **Juicio:** *probablemente reducido.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados.
- **Consideraciones adicionales:** no se ha identificado ningún aspecto específico sobre cambios en la equidad de los pacientes en relación con la prescripción de dabigatrán 150 mg.

El GEG consideró que la recomendación probablemente facilitaría un aumento de la equidad ya que permitiría el aumento de pacientes que podría acceder a recibir dabigatrán 150 mg.

El GEG puso de manifiesto que la utilización de warfarina obligaría a realizar repetidas visitas al Centro de Salud para realizar controles de INR, la mayoría de las veces acompañados por sus familiares al tratarse de población anciana, esto podría disminuir la equidad (posibilidad de acceder a un tratamiento adecuado), adherencia y accesibilidad de estos pacientes. En estos pacientes, poder disponer de una alternativa que necesite menos controles y visitas al Centro de Salud facilitaría el acceso a un tratamiento de la prevención secundaria del ictus.

Para la elaboración de todas las recomendaciones sobre ACOD se facilitó la información localizada desagregada por sexo. Ver información adicional en la subpregunta 1.1

k) Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados. Esta misma circunstancia sucedió en el resto de los aspectos cualitativos explorados.

Únicamente se localizó un registro que mostró, en general, una elevada adherencia (> 90 %) al tratamiento anticoagulante en la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA³⁵. No se realizaron análisis de subgrupos que facilitaran la elaboración de recomendaciones.

- **Consideraciones adicionales:** en general los expertos consideraron que los pacientes y profesionales aceptarían la prescripción de dabigatrán 150 mg como prevención secundaria del ictus.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados. Esta misma circunstancia sucedió en el resto de los aspectos cualitativos explorados.
- **Consideraciones adicionales:** los expertos consideraron que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades. Un miembro del GEG propuso incluir una excepción a la implementación, en aquellos pacientes sin indicación (según la guías o publicaciones del Ministerio) considerando los costes actuales. En esta excepción consideraron que probablemente no sería viable.

Un miembro del GEG consideró relevante destacar que se dispone de un antídoto para dabigatrán cuyo principio activo es idaracizumab, el cual consultado su IPT requiere de muchos recursos y condiciones específicas para su utilización.

Para la valoración de la factibilidad y viabilidad de la implementación de la intervención se facilitaron a los miembros del GEG documentos elaborados por diferentes asociaciones y sociedades científicas. Ver información adicional en el mismo apartado de la subpregunta 1.1.

Subpregunta 1.4.

- En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse edoxabán 60 mg una vez al día?

Contexto

El contexto de esta subpregunta es similar al detallado en la primera comparación. Se mantiene la misma población y la diferencia es la intervención propuesta, en este caso edoxabán. Todas las subpreguntas propuestas se consideraron relevantes ante la necesidad de evaluar las diferentes alternativas farmacológicas existentes en el tratamiento para la prevención secundaria del ictus y abordar una patología con importante carga de la enfermedad, como se detalla en la primera subpregunta sobre apixabán y que recoge varias publicaciones de tipo descriptivo localizadas en la revista *Stroke (AHA/ASA Journals)*.

Recomendación

Tras analizar la evidencia disponible sobre edoxabán frente a warfarina (ante la ausencia de más comparadores disponibles en la literatura con los criterios de inclusión y priorización propuestos) se estableció la siguiente recomendación:

En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular, se sugiere utilizar edoxabán frente a warfarina (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 GEG consideró que el desenlace mortalidad de causa cardiovascular (efecto deseable, al reducirse) aportó los beneficios de mayor relevancia. El GEG consideró que el beneficio de la intervención (20 fallecimientos menos por 1000, 21 % de reducción relativa) fue significativo; el beneficio sobre la seguridad fue favorable a edoxabán, con un riesgo de hemorragia menor con edoxabán frente a warfarina (13 hemorragias menos por 1000, 16 % de reducción relativa), sin embargo, el IC incluyó el valor nulo. Esta circunstancia hizo que el GEG tuviera muy poca confianza en la evidencia ya que el efecto obtenido en el estudio podría ser diferente al verdadero efecto de la intervención.

En esta comparación, el desenlace nuevo ictus favoreció a la intervención (9 ictus menos por 1000) pero el IC incluyó el valor nulo. El hecho de que la literatura localizada describiera que los pacientes preferían la reducción en la aparición de nuevos ictus frente a otros resultados (incluso frente a mortalidad), también condicionó la recomendación.

La magnitud de los efectos deseables e indeseables podrían ser considerados pequeños.

El GEG mostró muy baja confianza en la estimación del efecto, debido fundamentalmente al riesgo de sesgos y a la imprecisión de los resultados, por lo que el balance entre los beneficios y riesgos estaría poco claro y débilmente sustentado.

Sin embargo, el GEG señaló que la mejora clínica y de la calidad de vida de los pacientes en la experiencia clínica con edoxabán apoyaba la recomendación débil a favor.

La recomendación condicional a favor de la intervención fue obtenida tras valorar el balance beneficio / riesgo, de tratar con edoxabán frente a tratar con warfarina para la prevención secundaria de ictus. En esta valoración se consideró que el balance sería a favor del beneficio, aunque se observó muy baja confianza en la evidencia disponible para analizar pudiendo ser el efecto esperado diferente al efecto obtenido en condiciones no controladas (vida real).

Por los motivos anteriormente expuestos, la recomendación sería a favor de la intervención (edoxabán) frente a la comparación (warfarina), de forma débil.

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)

La calidad de los resultados se consideró baja para los desenlaces mortalidad cualquier causa y mortalidad por causa cardiovascular; en el análisis de los desenlaces nuevo ictus, hemorragia grave y mortalidad por ictus se consideró que tenían una calidad muy baja. En general, se observaron serias limitaciones por riesgo de sesgos, imprecisión de los resultados (valores del IC y escaso número de eventos) y un periodo de seguimiento corto.

El GEG acordó aumentar la confianza en las variables o desenlaces que no incluyeron valores nulos en el IC de los efectos absolutos y relativos. Esta circunstancia hizo que la calidad inicial muy baja de todas las variables (nuevo ictus, mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa cardiovascular, mortalidad por ictus y hemorragia grave) pasara a considerarse baja o moderada/baja en mortalidad por cualquier causa y mortalidad de causa cardiovascular. Teniendo en cuenta que la confianza en las variables nuevo ictus, mortalidad por ictus y hemorragia grave se mantuvo muy baja, la confianza global podría considerarse muy baja.

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

El GEG consideró que probablemente no existía incertidumbre o variabilidad importantes y que la aceptabilidad de edoxabán sería probable al no requerir controles rutinarios y presentar una fácil forma de administración. Otro aspecto que puso de manifiesto el GEG y que podría facilitar la aceptabilidad o preferencia de los pacientes sería que edoxabán evitaría el inconveniente que supondría la vigilancia de alimentos ricos en vitamina K o los numerosos fármacos que interaccionan con warfarina.

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

Se consideró clínicamente relevante comenzar el análisis de los resultados con la valoración de la variable nuevo ictus, por lo que se realizó de esta forma en todos los capítulos de la guía. El GEG consideró el desenlace nuevo ictus el más relevante de todos los resultados críticos o claves.

Se observó una diferencia de riesgo (efecto absoluto) con IC del 95 % de: 9 ictus menos por 1000 (22 menos a 7 más), mortalidad por cualquier causa 21 menos por 1000 (38 menos a 0 menos), mortalidad de causa cardiovascular 20 menos por 1000

(35 menos a 3 menos), mortalidad por ictus 2 menos por 1000 (8 menos a 7 más) y hemorragia grave 13 menos por 1000 (27 menos a 5 más).

En porcentajes de pacientes, se observó una reducción de ictus en 0,8 % en pacientes tratados con edoxabán frente a tratarlos con warfarina, en mortalidad por cualquier causa se observó un 2,2 %, en mortalidad de causa cardiovascular se observó una reducción del 2,1 %, en mortalidad por ictus se observó una reducción del 0,3 % y en el desenlace hemorragia o sangrado grave se observó una reducción de 1,4 %.

Los resultados obtenidos en los análisis del efecto relativo fueron: nuevo ictus HR 0,86 (IC del 95 % de 0,67 – 1,10), mortalidad por cualquier causa HR 0,84 (IC del 95 % de 0,71 – 1,00), mortalidad de causa cardiovascular HR 0,79 (IC del 95 % de 0,64 – 0,94), mortalidad por ictus HR 0,86 (IC del 95 % de 0,53 – 1,40), y hemorragia grave HR 0,84 (IC del 95 % de 0,67 – 1,06).

b) Balance de los efectos

Las dos variables que mayor relevancia presentaron en la elaboración de la recomendación fueron la reducción en la aparición de nuevos ictus (efecto deseable) y de hemorragias graves (efecto indeseable). El GEG consideró que se obtuvo un efecto deseable favorable a la intervención en el desenlace nuevo ictus (9 ictus menos por 1000) y que la seguridad fue mejor en el grupo de la intervención, con un riesgo de hemorragia menor con edoxabán frente a warfarina (13 hemorragias menos por 1000, 16 % de reducción relativa); sin embargo, en los dos resultados el IC incluyó valores a favor y en contra de la intervención.

Los datos fueron muy imprecisos para todos los desenlaces excepto para la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular, según los criterios GRADE, con posibilidad de un balance beneficio / riesgo en contra o a favor de edoxabán. Esta circunstancia hizo que el GEG no pudiera tener confianza en el valor de la intervención en el estudio analizado para las variables consideradas más importantes, y considerara que los valores observados no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención.

En general se observó riesgo de sesgos y seguimiento a corto plazo en los resultados observados en las variables incluidas y por tanto muy baja confianza en los resultados obtenidos.

El GEG consideró que podría plantearse la posibilidad de describir algunas situaciones concretas en las que se podría realizar la recomendación a favor de edoxabán: si existe contraindicación o hipersensibilidad a warfarina o cualquier otra enfermedad que establezca su contraindicación, mal control de INR o imposibilidad de acceso a los controles de INR.

IV. Uso de recursos y costes

Se localizó un estudio en el entorno del Sistema Nacional de Salud que comparaba apixabán frente a edoxabán en dosis de 30 y 60 mg⁴⁶. El coste diario estimado para el tratamiento fue de 2,90 euros para edoxabán, algo inferior al coste diario con apixabán 5 mg que era 3,03 euros. Sin embargo, este trabajo mostraba que apixabán obtenía una mayor ganancia de años de vida ajustados por calidad (AVAC), 0,04 AVAC adicionales, por lo que concluía que apixabán podría ser una alternativa más coste-efectiva que edoxabán.

V. Aceptabilidad

El GEG consideró que la recomendación favorable a tratar con edoxabán en la prevención secundaria del ictus probablemente sería bien aceptada por los pacientes y los profesionales debido a que no requerirían controles rutinarios, presentaría una forma de administración fácil y evitaría la vigilancia de alimentos ricos en vitamina K. Asimismo, reduciría las interacciones farmacológicas en comparación con warfarina.

VI. Factibilidad

La mayoría de los miembros del GEG consideraron que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades y consideraron que sería factible su incorporación a la práctica clínica.

VII. Equidad

El GEG consideró que la recomendación probablemente aumentaba la equidad al permitir contar una alternativa que evitaría repetidas visitas al Centro de Salud para realizar controles de INR, la mayoría de las veces acompañados por sus familiares al tratarse de población anciana.

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 problema se considera una prioridad debido a que los pacientes con FA y antecedentes de ictus presentan un alto riesgo de recurrencia con una elevada tasa de mortalidad y morbilidad, que continúa siendo elevada en los pacientes en tratamiento con AVK²⁹.
- **Consideraciones adicionales:** todos los miembros del GEG consideraron el ictus como un problema sanitario prioritario, algunos miembros destacaron la carga de la enfermedad y la discapacidad potencial en los pacientes.

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación⁴⁷:** en el desenlace o variable nuevo ictus el estimador del efecto está a favor de la intervención, sin embargo, el IC incluyó el valor nulo. Se observaron los siguientes valores: efecto absoluto (diferencia de riesgo) de 9 casos menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 22 menos a 7 más) y HR de 0,86 (IC del 95 % de 0,67 a 1,10). El GEG consideró que en el estudio analizado el valor del efecto de esta variable era desconocido.

En el desenlace mortalidad por cualquier causa, se observaron 21 eventos menos por 1000 pacientes (38 menos a 0 menos) como efecto absoluto (diferencia

de riesgo) y un HR de 0,84 % (con un IC del 95 % de 0,71 a 1,00). Se observó que el límite inferior del intervalo de confianza se situó en el valor nulo, aunque este aspecto no fue considerado relevante por el GEG.

En el desenlace o variable mortalidad por causa cardiovascular la intervención fue favorable a edoxabán (el estimador del efecto está a favor y el IC no incluyó el valor nulo). Se observaron 20 eventos menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 35 menos a 3 menos) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un HR de 0,79 % (con un IC del 95 % de 0,64 a 0,97).

En el desenlace o variable mortalidad por ictus, se observaron 2 eventos menos por 1000 pacientes tratados con edoxabán (IC del 95 % de 8 menos a 7 más) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un HR de 0,86 % (con un IC del 95 % de 0,53 a 1,40). El GEG consideró que en el estudio analizado el valor del efecto de esta variable era desconocido.

En general el número de eventos en las variables o desenlaces fue escaso, esto limitó la calidad de los desenlaces debido a imprecisión, con poca confianza en la estimación del efecto.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que, con la evidencia disponible, el verdadero valor de algunas variables analizadas era desconocido al incluir el valor nulo en el intervalo de confianza. Por este motivo, se consideró que el desenlace o variable de resultado mortalidad de causa cardiovascular presentaba un valor positivo para edoxabán al tener un intervalo de confianza que no incluía el valor nulo, mientras que las variables nuevo ictus, mortalidad por cualquier causa, mortalidad por ictus y hemorragia grave presentaron un valor del efecto desconocido. Consideraron que el hecho de reducir en 9 ictus menos por 1000, generaba un 14 % de reducción relativa, lo que suponía una magnitud pequeña.

Como información de posible interés se facilitó la referida en el mismo apartado de la subpregunta 1.1.

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación⁴⁷:** los resultados observados en el análisis del subgrupo de pacientes con ictus previo para la variable hemorragia o sangrado grave fueron: 13 eventos menos por 1000 pacientes tratados con edoxabán (IC del 95 % de 27 menos a 5 más) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un HR de 0,84 (con IC del 95 % de 0,67 a 1,06).
- **Consideraciones adicionales:** en un estudio localizado se analizaron los datos de un registro japonés³³. Este estudio incluyó 7 406 pacientes con FA no valvular y con 2 años de seguimiento, hasta su fallecimiento o hasta sufrir un ictus. Se analizaron las tasas y efectos de warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos relacionados con nuestras variables de estudio en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron que únicamente el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico y que observó hemorragia grave en el 3 % de los pacientes.

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

- **Juicio:** *muy baja.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** en general, el GEG consideró que había una certeza muy baja en los resultados al aplicar los criterios GRADE principalmente debido a la imprecisión (bajo número de eventos, escaso tamaño muestral) y a la magnitud de los efectos.

Se observaron limitaciones (ver valoración perfil GRADE) debido a riesgo de sesgos y a la imprecisión de los resultados aportado por el estudio.

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones la certeza global en la evidencia facilitada sería muy baja.

- **Consideraciones adicionales:** se consideró que había una diferencia entre las variables con intervalo de confianza que incluía el valor nulo y aquellas que no. En esta comparación todas las variables incluyeron el valor nulo excepto la mortalidad de causa cardiovascular, por este motivo la mayoría de los clínicos consideraron que la certeza en el resultado podría considerarse muy 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:** se localizó una revisión sistemática y su actualización posterior en las que se observó una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes^{4,5}. La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio de los pacientes. En los estudios localizados se observó una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, aceptando el riesgo de sangrado y valorando el ictus discapacitante como una consecuencia peor que la muerte. Otros factores percibidos como importantes cuando se administraron anticoagulantes fueron la ausencia de interacción con la comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que probablemente no existió incertidumbre o variabilidad importantes en cómo lo pacientes valorarían los desenlaces principales.

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 los resultados de eficacia y seguridad del ensayo analizado, valorados conjuntamente, estuvieron a favor de la intervención, aunque se desconocía el verdadero valor del estimador puntual del efecto de la intervención para los desenlaces nuevo ictus, hemorragia grave, mortalidad por cualquier causa y mortalidad por ictus al incluir en el intervalo de confianza el valor nulo.

El riesgo de hemorragia grave fue menor con edoxabán frente a warfarina, aunque los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención

al incluir el intervalo de confianza el valor nulo (13 hemorragias menos por 1000 pacientes tratados con edoxabán con IC del 95 % de 27 casos menos a 5 más).

Se consideró que en el desenlace nuevo ictus se desconocía el valor del estimador puntual del efecto de la intervención al incluir el intervalo de confianza el valor nulo (9 casos menos por 1000 pacientes tratados con edoxabán con IC del 95 % de 22 menos a 7 más).

En el desenlace mortalidad por cualquier causa, los valores tampoco fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención (21 casos menos por 1000 pacientes tratados con edoxabán con IC del 95 % de 38 menos a 0 menos).

En el desenlace mortalidad por causa cardiovascular se observó que favorecía la intervención, con 20 casos menos por 1000 pacientes tratados con edoxabán (IC del 95 % de 35 menos a 3 menos) y los valores fueron concluyentes a favor de la intervención.

En el desenlace mortalidad por ictus, los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención al incluir el intervalo de confianza el valor nulo (2 casos menos por 1000 pacientes tratados con edoxabán con IC del 95 % de 8 menos a 7 más).

- **Consideraciones adicionales:** los expertos clínicos consideraron que el balance de los efectos probablemente favorecía a la intervención. En todos los desenlaces el estimador del efecto estuvo a favor de edoxabán. En el desenlace o variable mortalidad de causa cardiovascular el IC incluyó valores a favor de la intervención, sin embargo en los desenlaces nuevo ictus, mortalidad por cualquier causa, mortalidad por ictus y hemorragia grave los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención.

El GEG consideró que, con los resultados obtenidos, podría matizarse la recomendación ante un paciente con fibrilación auricular que ha sufrido un ictus y tenga una función renal adecuada. Se podría plantear la posibilidad de recomendar anticoagulación oral con edoxabán o warfarina y añadir algunas situaciones concretas en las que se podría realizar la recomendación a favor de edoxabán: si existe contraindicación o hipersensibilidad a warfarina o cualquier otra enfermedad que establezca su contraindicación, mal control de INR o imposibilidad de acceso a los controles de INR, a la espera de nuevos estudios bien diseñados para este grupo de pacientes que demuestren la eficacia y efectividad de la intervención.

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

- **Juicio:** *costes moderados.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG utilizó la tabla de precios incluida en el apartado magnitud de los recursos requeridos (costes) de la primera comparación (apixabán vs. warfarina).
- **Consideraciones adicionales:** se aportó al GEG una consulta de precios en el Nomenclátor de facturación de octubre de 2018 del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de las alternativas a comparar para aportar una idea general del coste de los fármacos. Con fecha junio del 2020 se verificó mediante otra consulta al Nomenclátor de facturación que los precios se habían mantenido. Dicha consulta aparece reflejada en el material metodológico.

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

- **Juicio:** *alta*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** podría considerarse que la confianza en los recursos requeridos fue alta al tratarse de un estudio de ámbito nacional incluido y los precios oficiales del Ministerio de Sanidad.
- **Consideraciones adicionales:** no se ha identificado ningún aspecto específico sobre los recursos que se requieren para utilizar edoxabán frente a warfarina.

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

- **Juicio:** *variable*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** se trata de un único estudio de evaluación económica que no compara directamente edoxabán frente a warfarina, sino que aporta información comparativa frente a apixabán.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones sobre el coste efectividad de edoxabán frente a warfarina.

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

- **Juicio:** *probablemente reducido*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han localizado estudios que analizaran el impacto en la equidad en salud en relación con el tratamiento mediante edoxabán vs. warfarina en pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que la recomendación probablemente aumentaba la equidad.

El GEG puso de manifiesto que la utilización de warfarina obligaría a realizar repetidas visitas al Centro de Salud para realizar controles de INR, la mayoría de las veces acompañados por sus familiares al tratarse de población anciana, esto podría disminuir la equidad (posibilidad de acceder a un tratamiento adecuado), adherencia y accesibilidad de estos pacientes. En estos pacientes, poder disponer de una alternativa que necesite menos controles y visitas al Centro de Salud facilitaría el acceso a un tratamiento de la prevención secundaria del ictus.

Para la elaboración de todas las recomendaciones sobre ACOD se facilitó la información localizada desagregada por sexo. Ver información adicional en la subpregunta 1.1.

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

- **Juicio:** *probablemente sí*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados. Esta misma circunstancia sucedió en el resto de los aspectos cualitativos explorados.

Únicamente se localizó un registro que mostró, en general, una elevada adherencia al tratamiento anticoagulante (> 90 %) en la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA (Luger *et al.* 2015). No se realizaron análisis de subgrupos que facilitaran la elaboración de recomendaciones.

- **Consideraciones adicionales:** en general los expertos consideraron que los pacientes y profesionales aceptarían la prescripción de edoxabán como prevención secundaria del ictus.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han localizado estudios que analizaran el impacto en la implementación en relación con el tratamiento mediante edoxabán *vs.* warfarina en pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular.
- **Consideraciones adicionales:** los expertos consideraron que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades. Un miembro del GEG propuso incluir una excepción a la implementación, en aquellos pacientes sin indicación (según la guías o publicaciones del Ministerio) considerando los costes actuales. En esta excepción consideraron que probablemente no sería viable.

Para la valoración de la factibilidad y viabilidad de la implementación de la intervención se facilitaron a los miembros del GEG documentos elaborados por diferentes asociaciones y sociedades científicas.

Como consideraciones adicionales o información de posible interés se facilitó la referida en el mismo apartado de la subpregunta 1.1.

Subpregunta 1.5.

- En pacientes con fibrilación auricular en prevención secundaria de ictus ¿podría utilizarse rivaroxabán a dosis 15 – 20 mg/24 horas?

Contexto

El contexto de esta subpregunta es similar al detallado en las cuatro comparaciones anteriores. En todas ellas se mantiene la misma población y la diferencia es la intervención propuesta, en este caso rivaroxabán. Todas las subpreguntas propuestas se consideraron relevantes al abordar una patología con importante carga de la enfermedad, como se detalla en la primera subpregunta sobre apixabán y que recoge varias publicaciones de tipo descriptivo localizadas en la revista *Stroke (AHA/ASA Journals)*. En relación con la intervención, el origen de esta pregunta clínica surge ante la necesidad de evaluar las diferentes alternativas farmacológicas existentes en el tratamiento para la prevención secundaria del ictus. Actualmente se encuentran disponibles como anticoagulantes orales directos (ACOD) los fármacos apixabán, edoxabán, dabigatrán (analizados previamente) y rivaroxabán, que se describe a continuación.

Recomendación

Tras analizar la evidencia disponible sobre rivaroxabán frente a warfarina (ante la ausencia de más comparadores disponibles como acenocumarol) se estableció la siguiente recomendación:

En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular se sugiere utilizar rivaroxabán frente a warfarina (recomendación débil).

Consideraciones clínicas relevantes: Se identificaron las habituales procedentes de ficha técnica y se hizo especial hincapié en la necesidad de comprobar la existencia de presentar una función renal adecuada. No se identificó evidencia suficiente para realizar recomendaciones por subgrupos, aunque podría ser probable que existieran diferencias por sexo y por edad.

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 mayoría del GEG consideró que en general el tratamiento con rivaroxabán presentó unos efectos similares a los obtenidos con el tratamiento mediante warfarina en la prevención secundaria de ictus en las variables incluidas para el análisis en los marcos EtD y los perfiles o tablas. Se consideró relevante analizar las variables asociadas con la hemorragia grave en pacientes con ictus previos que previamente no fueron incluidas. Estas variables fueron el sangrado fatal o mortal (podría considerarse sangrado mayor) y sangrado extracraneal. En la primera variable se observó un RR = 0,98 (IC del 95 % 0,80 – 1,20) con 44 casos por 1000 pacientes tratados con rivaroxabán y 45 casos por 1000 pacientes tratados con warfarina. Por este motivo, el GEG consideró que en pacientes con

riesgo de sangrado (la mayoría de los pacientes) podría sugerirse el tratamiento con rivaroxabán vs. warfarina (recomendación débil).

En el resto de variables, los efectos absolutos observados de rivaroxabán fueron similares al tratamiento con warfarina en la prevención secundaria de ictus (el tratamiento con rivaroxabán presentó 1 ictus menos por cada 1000 pacientes (IC del 95 % de 9 casos menos a 10 casos más), 2 casos menos de mortalidad por cualquier causa por cada 1000 pacientes (IC del 95 % de 13 fallecimientos menos a 10 más), la misma mortalidad por ictus (IC del 95 % de 3 casos menos a 2 más), 1 caso menos de mortalidad vascular por cada 1000 pacientes (IC del 95 % de 10 fallecimientos menos a 10 más) y similares efectos adversos ya que el tratamiento con rivaroxabán presentó 1 caso menos de hemorragia grave (IC del 95 % de 9 casos menos a 10 más), 2 casos más de infarto de miocardio (IC del 95 % de 3 casos menos a 9 más) y mismo riesgo de embolismo sistémico. Cabe señalar que la valoración por el grupo metodológico de esta guía consideró que los estudios presentaron limitaciones y podrían tener riesgo de sesgo o imprecisión y que el GEG señaló que la experiencia clínica en la mejora clínica en la calidad de vida de los pacientes apoyaba esta recomendación débil a favor.

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)

El intervalo de confianza del efecto relativo presentó una diferencia entre los extremos, mayor del 25 %. Además, incluyó el valor nulo y, por consiguiente, tanto posibles riesgos como beneficios. Se observaron escaso número de eventos, inferior a 200. Se consideró que la confianza en los resultados obtenidos en el ECA sería baja o muy baja, debido a la presencia de riesgo de sesgo serio o muy serio, así como a la identificación de evidencia indirecta y limitaciones serias o muy serias por imprecisión.

Se consideró que el estudio que aportó 7468 pacientes se trató de un análisis de subgrupo de un ECA pivotal de no inferioridad y con sesgo de desgaste, al presentar pérdidas del 25 % de pacientes en el grupo de intervención y 24 % en el grupo control⁴⁸. En el estudio se realizó el análisis por protocolo y por intención de tratar. El patrocinador que financió el análisis procedía de la industria farmacéutica y participaba en la elaboración del manuscrito (2 empleados fueron coautores). En cuanto al estudio que aportó 195 pacientes, se trató de un estudio preliminar de eficacia, no enmascarado para los pacientes y médicos⁴⁹. Esta circunstancia no afectaría al resultado de algunos de los desenlaces como la mortalidad, nuevo ictus o hemorragia mayor ya que la observación de estas variables es muy poco o nada probable que afecte a los resultados. Además, se identificaron 3 estudios observacionales con riesgo de sesgo muy serio así como limitaciones muy serias de imprecisión y limitaciones serias por evidencia indirecta cuyos resultados apenas influyeron en la elaboración de la recomendación. Se consideró que la confianza en sus resultados sería muy baja.

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

No se localizaron en la literatura estudios cuantitativos o cualitativos que valoraran los desenlaces de interés propuestos por los pacientes afectados o la posible variabilidad entre las dos opciones planteadas en la pregunta de investigación propuesta. Dada la

ausencia de evidencia disponible se sintetizaron las consideraciones y asunciones realizadas por el GEG. En general, el GEG consideró que la incertidumbre o la variabilidad probablemente serían importantes respecto a la importancia de los desenlaces y ausencia de beneficio claro, aunque algún miembro del GEG consideró que la variabilidad se centraría en los beneficios y riesgos, siendo menos probable que se observara incertidumbre en los desenlaces propuestos.

El análisis de los valores y preferencias de los pacientes mostró el impacto y la relevancia que provoca la enfermedad, así como una mayor inquietud por la posibilidad de un nuevo ictus respecto a otros desenlaces. La educación sanitaria y transmisión de información sobre la fibrilación auricular y su relación con el aumento de riesgo de un nuevo ictus facilitaría una adherencia elevada al tratamiento preventivo.

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

Se observaron los siguientes resultados en las siguientes variables propuestas. Se incluyen en primer lugar los resultados procedentes del ECA y posteriormente de estudios observacionales, aunque fueron los primeros los que fundamentaron la elaboración de la recomendación:

Nuevo ictus: Efecto relativo con RR de 0,98 (IC del 95 % de 0,79 a 1,21) y efecto absoluto (diferencia de riesgo con rivaroxabán *vs.* tratar con warfarina en prevención secundaria de ictus) de 1 caso menos por 1000 pacientes tratados (IC del 95 % de 9 menos a 10 más). Igual porcentaje de casos observados con ambos tratamientos (4,5 %).

Hemorragia grave: Efecto relativo con RR 0,97 (IC del 95 % de 0,79 a 1,19) y efecto absoluto (diferencia de riesgo con rivaroxabán *vs.* tratar con warfarina en prevención secundaria de ictus) de 1 menos por 1000 (IC del 95 % de 9 menos a 10 más). Igual porcentaje de casos observados con ambos tratamientos (4,5 %).

Mortalidad por cualquier causa: Efecto relativo con RR 0,97 (IC del 95 % de 0,83 a 1,13) y efecto absoluto (diferencia de riesgo con rivaroxabán *vs.* tratar con warfarina en prevención secundaria de ictus) de 2 menos por 1000 (IC del 95 % de 13 menos a 10 más). Porcentaje de casos observados en pacientes en tratamiento con warfarina de 7,7 % y 7,5 % en pacientes en tratamiento con rivaroxabán.

Mortalidad por ictus: Efecto relativo con HR 0,98 (IC del 95 % de 0,80 a 1,19) y efecto absoluto (diferencia de riesgo con rivaroxabán *vs.* tratar con warfarina en prevención secundaria de ictus) de 0 por 1000, igual en ambos (IC del 95 % 3 menos a 2 más). Porcentaje de casos observados en pacientes en tratamiento con warfarina de 1,3% y de 1,2 % en pacientes en tratamiento con rivaroxabán.

Mortalidad vascular: Efecto relativo con HR 0,98 (IC del 95 % de 0,80 a 1,19) y efecto absoluto (diferencia de riesgo con rivaroxabán *vs.* tratar con warfarina en prevención secundaria de ictus) de 1 menos por 1000 (IC del 95 % de 10 menos a 10 más). Porcentaje de casos observados en pacientes en tratamiento con warfarina de 5,2 % y de 5,1 % en pacientes en tratamiento con rivaroxabán.

Infarto de miocardio: Efecto relativo con RR 1,13 (IC del 95 % de 0,79 a 1,61) y efecto absoluto (diferencia de riesgo con rivaroxabán *vs.* tratar con warfarina en prevención secundaria de ictus) de 2 más por 1000 (IC del 95 % de 3 casos menos a 9 casos más). Igual porcentaje de casos observados con ambos tratamientos (4,5 %).

Embolismo sistémico: No estimable

Las dos variables propuestas por los miembros del GEG para su inclusión por considerarlas parte u otra forma de expresión de las variables identificadas fueron la hemorragia fatal y hemorragia extracraneal. Los datos considerados para su inclusión se muestran en el apartado de Justificación.

Los resultados procedentes de estudios observacionales fueron los siguientes:

En el desenlace o variable nuevo ictus, los 3 estudios observacionales incluidos obtuvieron un porcentaje de 4,2 % procedente de 2180 pacientes con 92 eventos (pacientes tratados con rivaroxabán). Estos estudios mostraron limitaciones muy serias por imprecisión y factores de confusión residuales que podrían reducir el efecto observado. No se localizaron estudios sobre warfarina con resultados comparables.

En el desenlace o variable hemorragia grave, los 3 estudios observacionales incluidos obtuvieron un porcentaje de 3,39 % procedente de 2180 pacientes con 69 eventos (pacientes tratados con rivaroxabán). Estos estudios mostraron limitaciones muy serias por imprecisión y factores de confusión residuales que podrían reducir el efecto observado. No se localizaron estudios sobre warfarina con resultados comparables.

En el desenlace o variable mortalidad por cualquier causa, los 3 estudios observacionales incluidos obtuvieron un porcentaje de fallecimientos por cualquier causa de 5,3 %, procedente de 2180 pacientes con 115 eventos (pacientes tratados con rivaroxabán). Estos estudios mostraron limitaciones muy serias por imprecisión y factores de confusión residuales que podrían reducir el efecto observado. No se localizaron estudios sobre warfarina con resultados comparables.

En el desenlace o variable embolismo sistémico, los 2 estudios observacionales incluidos (pacientes tratados con rivaroxabán) obtuvieron un porcentaje de embolismos de 0,2 %. Estos datos procedían de 4 eventos observados en 1971 pacientes (Uchiyama *et al.* 2019 observó 4 eventos por año / 1595 pacientes, y Pacciaroni *et al.* 2017 no registró ningún evento de embolismo sistémico / 376 pacientes)^{29,50}. Estos estudios mostraron limitaciones muy serias por imprecisión y factores de confusión residuales que podrían reducir el efecto observado. No se localizaron estudios sobre warfarina con resultados comparables.

En el desenlace hemorragia leve, los 3 estudios observacionales localizados obtuvieron los siguientes resultados: en 1804 pacientes se detectaron 129 eventos hemorrágicos leves con un riesgo de 7,1 % en pacientes tratados con rivaroxabán. Estos estudios mostraron limitaciones muy serias por imprecisión y factores de confusión residuales que podrían reducir el efecto observado. No se localizaron estudios sobre warfarina con resultados comparables.

b) Balance de los efectos

El GEG observó un balance beneficio/ riesgo pequeño y sin que claramente favoreciera a la intervención (rivaroxabán) o la comparación (warfarina). Se incluyeron variables detalladas e incluidas en el estudio de Hankey *et al.* 2012 para intentar concretar la recomendación lo máximo posible, identificando así los pacientes que mejor podrían beneficiarse. Al contar con una escasa evidencia disponible, se incorporó la experiencia del GEG.

Los valores concretos se incluyen en la evidencia procedente de la investigación del apartado f (balance entre efectos deseables e indeseables).

IV. Uso de recursos y costes

El único estudio localizado de ámbito nacional que comparaba la relación coste-efectividad entre apixabán, dabigatrán y rivaroxabán frente a acenocumarol en pacientes con fibrilación auricular no valvular mostraba que los resultados en términos de coste por AVAC para rivaroxabán era la alternativa menos eficiente de las tres analizadas, siendo los valores de coste por AVAC de 6 397 para dabigatrán, 8 039 para apixabán y 29 957 €/AVAC para rivaroxabán frente a acenocumarol⁴³.

V. Aceptabilidad

El GEG consideró que el tratamiento con rivaroxabán sería aceptado por los pacientes y sus cuidadores por su comodidad, en una sola dosis fija, al no precisar monitorización y no requerir restricciones en la dieta (ausencia de interferencia con comidas y alimentos). Señalaron que estas circunstancias podrían favorecer que los pacientes eligiesen este tratamiento.

VI. Factibilidad

La mitad de los miembros del GEG consideró que era factible y viable la incorporación de la recomendación en la práctica clínica con la información adecuada sobre los efectos, riesgos y beneficios del tratamiento para la prevención secundaria del ictus. La otra mitad del GEG puso de manifiesto que la factibilidad podría ser incierta.

VII. Equidad

El GEG consideró que la recomendación probablemente aumentaba la equidad al permitir contar una alternativa que evitaría repetidas visitas al Centro de Salud para realizar controles de INR, la mayoría de las veces acompañados por sus familiares al tratarse de población anciana.

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 problema se consideró una prioridad debido a que los pacientes con FA y antecedentes de ictus presentan un alto riesgo de recurrencia con elevada tasa de mortalidad y morbilidad.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que se trataba de un problema prioritario, expresaron la relevancia del alto riesgo de recurrencia de ictus, así como la mortalidad y morbilidad.

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación**^{29,48,50-52}: se consideraron efectos deseables la reducción de la magnitud de efecto de todas las variables críticas (mortalidad, nuevo ictus, hemorragias...) aunque finalmente se optó por incluir la aparición de embolismos y hemorragias graves como efectos no deseables, ya que eran los más identificados como tales en la literatura, siendo esta clasificación totalmente arbitraria. Por este motivo se incluyen en el apartado siguiente, denominado magnitud de los efectos indeseables esperados.

En relación con la variable nuevo ictus se observaron resultados similares tanto en valores relativos como absolutos. Siendo el valor del efecto relativo (RR) de 0,98 (IC del 95 % de 0,79 a 1,21). El intervalo de confianza del efecto relativo presentó una diferencia entre los extremos, mayor del 25 %. Además, incluyó el valor nulo y, por tanto, tanto posibles riesgos como beneficios. Se observaron escaso número de eventos (inferior a 200). Se consideró que la confianza en los resultados obtenidos en el ECA sería baja o muy baja, debido a la presencia de riesgo de sesgo serio o muy serio debido a la identificación de evidencia indirecta y limitaciones serias o muy serias por imprecisión. En cuanto al efecto absoluto, señalar que la diferencia de riesgo entre tratar con rivaroxabán y tratar con warfarina en prevención secundaria de ictus mostró como resultado 1 caso menos por 1000 pacientes tratados con rivaroxabán (IC del 95 % de 9 menos a 10 más). Se observó igual porcentaje de casos (aparición de nuevos ictus) con ambos tratamientos (4,5 %).

En relación con los estudios observacionales identificados (3), se observó un porcentaje de casos (nuevos ictus) algo inferior en los pacientes tratados con rivaroxabán frente a los observados en los pacientes tratados con warfarina en el ensayo clínico (4,2 vs. 4,5 %). No se identificaron estudios observacionales que valoraran los efectos de la warfarina en la prevención secundaria de ictus por lo que no se pudo realizar ningún tipo de comparación entre ellos, aunque cabe señalar que en el ensayo clínico el porcentaje de pacientes afectados tratados con warfarina fue del 4,5 %.

En el desenlace mortalidad por cualquier causa se observaron efectos relativos y absolutos similares, incluyendo ambos el valor nulo en los intervalos de confianza, el porcentaje de pacientes fallecidos fue similar, de 7,7 % en el caso de la warfarina y 7,5 % en pacientes en tratamiento con rivaroxabán. Los 3 estudios observacionales incluidos obtuvieron un porcentaje de fallecimientos por cualquier causa de 5,3 % en pacientes tratados con rivaroxabán. Estos estudios mostraron menor riesgo de fallecimiento, aunque debido a la limitación muy seria por imprecisión y los factores de confusión residuales, podría reducirse el efecto observado. No se localizaron estudios sobre warfarina con resultados comparables y que valoraran los efectos de la warfarina en la prevención secundaria de ictus.

En el desenlace mortalidad por ictus, mortalidad vascular e infarto de miocardio se observaron efectos relativos y absolutos similares (incluyendo ambos el valor nulo en el intervalo de confianza), así como en el porcentaje de pacientes.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que tanto los efectos deseables (disminución de la aparición de un nuevo ictus, mortalidad por cualquier causa, mortalidad por causa vascular, mortalidad por ictus) como los indeseables

(hemorragia grave), no mostraron diferencias significativas entre ambos tratamientos y el balance beneficio / riesgo no mejoró respecto al tratamiento con warfarina, por lo que no favorecería claramente la intervención. Algunos miembros consideraron que se podría tomar una decisión clínica a favor de la intervención o el comparador, dependiendo de si se consideraba el límite superior o inferior del intervalo de confianza, por este motivo, señalaron que se podría recomendar el uso de rivaroxabán previa valoración clínica y del beneficio / riesgo del paciente. Estos miembros consideraron que debería recomendarse rivaroxabán en alguna de las siguientes situaciones:

- Presentar contraindicación o hipersensibilidad a la warfarina o cualquier otra condición que establezca el no uso de warfarina a pesar de buen control del INR.
- Mal control de INR.
- Imposibilidad de acceso a los controles de INR.

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** en el desenlace hemorragia grave se observaron efectos relativos y absolutos similares, (incluyendo ambos el valor nulo en el intervalo de confianza), el porcentaje de pacientes fallecidos fue igual en ambos casos (4,5 %). En los estudios observacionales incluidos se obtuvo un porcentaje inferior (3,39 %) aunque estos resultados habría que tomarlos con cautela por los riesgos de imprecisión y factores de confusión antes mencionados. No se localizaron estudios observacionales sobre warfarina.

Las 2 variables añadidas a petición de algunos miembros del GEG fueron el sangrado fatal o mortal (podría considerarse sangrado grave) y sangrado extracraneal⁴⁸. En la variable sangrado mortal se observó un RR = 0,98 (IC del 95 % 0,80 – 1,20) con 44 casos por 1000 pacientes tratados con rivaroxabán y 45 casos por 1000 pacientes tratados con warfarina. Algunos miembros del GEG consideraron que este intervalo podría considerarse casi o prácticamente significativo al estar muy próximo a la unidad y al aumentar la muestra, probablemente lo sería.

El desenlace embolismo sistémico no pudo estimarse en el ECA localizado. Se observaron resultados en dos estudios observacionales, en ellos el porcentaje de pacientes con embolismo sistémico fue del 0,2 % en pacientes tratados con rivaroxabán. No se localizaron estudios observacionales que analizaran el número de embolismos en pacientes tratados con warfarina.

En el desenlace hemorragia leve, los 3 estudios observacionales localizados obtuvieron un riesgo de 7,1 % en pacientes tratados con rivaroxabán. No se localizaron estudios observacionales de similares características que analizaran el número de hemorragias leves en pacientes tratados con warfarina.

- **Consideraciones adicionales:** al igual que ocurrió con los efectos deseables, en los siguientes desenlaces el GEG consideró que no existieron diferencias significativas entre ambos tratamientos y el balance beneficio / riesgo no mejoró respecto al tratamiento con warfarina, por lo que no favorecería claramente la intervención.

Algunos miembros consideraron que se podría tomar una decisión clínica a favor de la intervención o el comparador, dependiendo de si se consideraba el límite

superior o inferior del intervalo de confianza, por este motivo, señalaron que se podría recomendar el uso de rivaroxabán previa valoración clínica y del beneficio/riesgo del paciente. Estos miembros consideraron que debería recomendarse rivaroxabán en alguna de las siguientes situaciones:

- Presentar contraindicación o hipersensibilidad a la warfarina o cualquier otra condición que establezca el no uso de warfarina a pesar de buen control del INR.
- Mal control de INR.
- Imposibilidad de acceso a los controles de INR.

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

- **Juicio:** *baja.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** la certeza general de la evidencia fue baja, al encontrarse en este nivel la mayoría de los desenlaces críticos analizados (mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular, mortalidad por ictus, nuevo ictus, hemorragia grave, infarto de miocardio y embolismo sistémico).
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que la certeza o confianza en los resultados obtenidos era baja o muy baja, debido a limitaciones por serio o muy serio riesgo de sesgo, evidencia indirecta y limitaciones serias o muy serias por imprecisión. Algunos miembros del GEG consideraron que la baja certeza o confianza en la evidencia se debió al riesgo de sesgos de los estudios y la falta de calidad de los estudios que demostraran mejoras en la efectividad de los fármacos estudiados.

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:** no se identificaron referencias bibliográficas que abordaran la variabilidad o incertidumbre de los pacientes en relación con los desenlaces principales.
- **Consideraciones adicionales:** los miembros del GEG presentaron opiniones discordantes, aunque la mayoría opinó que era probable que los pacientes presentaran incertidumbre importante respecto a la importancia de los desenlaces y a la ausencia de beneficio claro.

Sin embargo, algún miembro consideró que la ausencia de beneficio claro no tendría por qué afectar a la importancia que los pacientes atribuían a los desenlaces.

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:** en el desenlace nuevo ictus, no se favoreció ni la comparación (warfarina) ni la intervención (rivaroxabán). El estimador del valor absoluto estuvo a favor del tratamiento con rivaroxabán aunque el intervalo de confianza incluyó valores a favor y en contra (incluyendo valores nulos), se observó 1 caso menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 9 menos

a 10 más), por lo que se desconocería el valor del estimador^{48,49}. El porcentaje de nuevos ictus en pacientes tratados con rivaroxabán en los estudios observacionales fue del 4,2 %, con 92 nuevos ictus en 2180 pacientes (Lasek-Bal *et al.* 2016 observaron 5 eventos / 209 pacientes, Uchiyama *et al.* 2019 con 80 eventos por año / 1595 pacientes, y Pacciaroni *et al.* 2017 mostró 7 eventos / 376 pacientes)^{29,50,52}. Al no localizarse estudios de las mismas características sobre warfarina, no se pudo realizar ningún tipo de comparación o inferencia.

El valor del efecto de las hemorragias graves estaría dentro de un intervalo cuyo mejor valor sería evitar 9 hemorragias graves o, por el contrario, asociarse a 10 más en 1000 pacientes^{48,49}, siendo este valor similar en ambos tratamientos. Los 3 estudios de efectividad presentaron 69 eventos hemorrágicos graves en 2180 pacientes a los que se administró rivaroxabán, con un riesgo de hemorragia de 3,39 %. No se identificaron estudios similares para realizar la comparación con warfarina.

En el desenlace mortalidad por cualquier causa, se desconoce el valor del estimador puntual del efecto, los valores no son concluyentes a favor o en contra de la intervención al incluir el intervalo de confianza el valor nulo. Se podría tomar una decisión clínica a favor de la intervención o el comparador dependiendo de si se considera el límite superior o inferior del IC.

En 3 estudios observacionales se detectaron 115 fallecimientos en un total de 2180 pacientes (Lasek-Bal *et al.* 2016 presentó 13 eventos / 209 pacientes, Uchiyama *et al.* 2019 con 91 eventos por año / 1595 pacientes, y Paciaroni *et al.* 2017 mostró 11 eventos / 376 pacientes), presentando un riesgo de mortalidad de 5,3 % en pacientes tratados con rivaroxabán^{29,50,52}. No se localizaron estudios que pudieran analizarse de forma comparativa con warfarina.

En la variable o desenlace mortalidad de causa vascular existió una probabilidad del 95 % de que el verdadero valor de la diferencia entre rivaroxabán y warfarina estuviera dentro de un intervalo cuyo mejor valor fuera evitar 10 fallecimientos de cada 1000 pacientes tratados y el peor valor asociarse a 10 fallecidos más⁴⁸.

En la mortalidad por ictus existió una probabilidad del 95 % de que el verdadero valor de la diferencia entre rivaroxabán y warfarina estuviera dentro de un intervalo cuyo mejor valor fuera evitar 3 fallecimientos de cada 1000 pacientes tratados y el peor valor asociarse a 2 fallecidos más⁴⁸.

En el embolismo sistémico no se observaron casos entre los pacientes del estudio tratados con rivaroxabán o warfarina⁴⁹. En dos estudios observacionales incluidos se observó un riesgo de 0,2 % en rivaroxabán, no pudiendo compararse con warfarina al no localizarse estudios que analizaran este desenlace.

En la variable infarto de miocardio el valor estaría dentro de un intervalo cuyo mejor resultado sería evitar 3 eventos y el peor sería asociarse a 9 más en 1000 pacientes, ambos incluyeron el valor nulo en el intervalo de confianza⁴⁸.

En el desenlace hemorragia leve se identificaron 2 estudios observacionales (Uchiyama *et al.* 2019 con 93 eventos de hemorragia leve o tendencia a hemorragia por año / 1595 pacientes y Lasek-Bal *et al.* 2016 con 36 eventos / 209 pacientes) que presentaron 129 eventos hemorrágicos leves en 1804 pacientes, con un riesgo de sufrir hemorragia leve de 7,1 %^{50,52}. No se localizaron estudios similares en pacientes tratados con warfarina que permitieran realizar comparación indirecta.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que en general el tratamiento con rivaroxabán presentó unos efectos similares a los obtenidos con el tratamiento mediante warfarina en la prevención secundaria de ictus en las variables incluidas para el análisis en los marcos EtD y los perfiles o tablas.

La mayoría de los miembros del GEG pusieron de manifiesto que la evidencia se encontraba en pacientes en prevención primaria, siendo mucho más escasa en pacientes con ictus previo. En prevención secundaria se localizó el subanálisis de Hankey *et al.* 2012 (población muy pequeña), considerado muy escasa evidencia para elaborar una recomendación, señalaron que se simplificaba mucho sobre todo considerando los datos observados para prevención primaria por el mismo estudio⁴⁸. Señalaron la importancia de incluir variables como la hemorragia fatal ya que sería un tipo de hemorragia grave, en este caso el intervalo tocaría el valor 1, circunstancia que consideraron que era prácticamente significativa y afectada por la escasa población incluida. Estas circunstancias hicieron que la mayoría de los clínicos optaran por recomendar de forma débil el rivaroxabán frente a warfarina en pacientes con riesgo de hemorragia. Sin embargo, cabe destacar que algunos miembros consideraron que con un estimador tan pequeño y una imprecisión tan grande no se podría asegurar que el balance de efectos estuviera a favor o en contra de la intervención.

Por este motivo, se consideró que al comparar el tratamiento con rivaroxabán vs. warfarina, se podrían utilizar ambos, al presentar unos efectos similares en la prevención secundaria de ictus (considerando las variables incluidas para el análisis en los marcos EtD y los perfiles o tablas) aunque en aquellos pacientes con antecedentes de hemorragia se podría recomendar de forma débil el tratamiento con rivaroxabán.

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

- **Juicio:** *costes moderados.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG utilizó la tabla de precios incluidas en el apartado magnitud de los recursos requeridos (costes) de la primera comparación (apixabán vs. warfarina). Posteriormente, se profundizó en aspectos sobre magnitud de costes (a petición del GEG) y para ello se utilizaron datos del estudio de Monreal-Bosch *et al.* 2017⁴³.
- **Consideraciones adicionales:** en general, los miembros del GEG consideraron que los costes del tratamiento con rivaroxabán eran moderados / altos frente a warfarina.

El GEG consideró que el aumento del coste del tratamiento se podría compensar con la disminución de intervenciones sanitarias y pruebas analíticas.

Se aportó al GEG una consulta de precios en el Nomenclátor de facturación de octubre de 2018 del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de las alternativas a comparar para aportar una idea general del coste de los fármacos. Con fecha junio del 2020 se verificó mediante otra consulta al Nomenclátor de facturación que los precios se habían mantenido. Dicha consulta aparece reflejada en el material metodológico.

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

- **Juicio:** *alta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** como se ha indicado anteriormente, se localizó un único estudio de ámbito nacional que comparaba la relación coste-efectividad entre apixabán, dabigatrán y rivaroxabán frente a acenocumarol en pacientes con fibrilación auricular no valvular mostrando que rivaroxabán era la opción con cifras más altas de coste por AVAC de las comparadas⁴³. En esa línea el trabajo de Canal Fontcuberta *et al.* 2015 que comparaba apixabán frente a rivaroxabán también concluía que apixabán era coste-efectivo frente a rivaroxabán⁵³.
- **Consideraciones adicionales:** podría considerarse que la confianza en los recursos requeridos fue alta al tratarse de estudios incluidos de ámbito nacional y los precios oficiales del Ministerio de Sanidad.

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 ha realizado revisión sistemática del tema.
- **Consideraciones adicionales:** podría considerarse que la confianza en los resultados de coste-efectividad fue moderada por las limitaciones metodológicas y el limitado número de estudios considerados. Rivaroxabán ofrece un resultado en coste por AVAC muy cercano al umbral de eficiencia habitualmente considerado en España.

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

- **Juicio:** *probablemente sin impacto.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han localizado estudios que analizaran el impacto en la equidad del tratamiento en pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular mediante rivaroxabán frente a warfarina.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que disponer de las dos alternativas farmacológicas no tendría ningún impacto en la equidad. El GEG no realizó consideraciones específicas sobre este aspecto. Un miembro realizó una reflexión sobre la composición de pacientes de los estudios incluidos. Señaló que los estudios seleccionados para responder a la pregunta de investigación incluyeron mayoritariamente pacientes hombres, poniendo de manifiesto que esta circunstancia podría reflejar infradiagnóstico o infratratamiento del ictus en las mujeres en algunos ámbitos y señaló que podría plantearse la posibilidad de investigar en aspectos como el cálculo de la dosis de nuevos anticoagulantes orales en pacientes de bajo peso o con comorbilidades como la insuficiencia renal.

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

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** se identificó un estudio realizado por West *et al.* 2012⁵⁴. Este estudio mostró un análisis en 2229 pacientes

norteamericanos de los que el 92 % presentaron una percepción satisfactoria de la información sanitaria recibida tras sufrir un ictus, menos del 2 % de los encuestados informaron no entender cómo tomar sus medicamentos, el 4 % no sabía cómo volver a obtener los fármacos y el 5 % no sabía la razón por la que los tomaban. Los pacientes que menos entendían y conocían los aspectos concretos sobre su medicación fueron los más ancianos. Observaron que los pacientes afroamericanos y procedentes de hospitales universitarios presentaron menos información por escrito mediante informe clínico que el resto de pacientes. No se realizaron análisis en función del género, nivel cultural, acceso a rehabilitación, atención continuada tras el alta, etc. Este estudio se desarrolló en EE. UU. por lo que sería de difícil extrapolación en nuestro medio.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el tratamiento con rivaroxabán sería aceptado por los pacientes y sus cuidadores por su comodidad en una sola dosis fija, al no precisar monitorización y no requerir restricciones en la dieta (ausencia de interferencia con comidas y alimentos). Señalaron que estas circunstancias podrían favorecer que los pacientes eligiesen este tratamiento.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *sí*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** para la elaboración de este apartado se incluyeron las publicaciones de la AHA/ASA (Asociación Americana del Corazón y de Ictus) más actualizadas y relacionadas con la atención temprana a los pacientes con ictus agudo y FA^{36,55,56}. Además, se incluyeron los documentos de la Sociedad Europea de Cardiología en colaboración con la Asociación Europea de Cirugía Cardio Torácica⁵⁷ y con especial contribución de la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA) publicada en 2016⁵⁷, la guía del *American College of Chest Physicians*⁵ y *The Canadian Stroke Best Practice Recommendations for the Secondary Prevention of Stroke*³⁸. En todos ellos se realizaron diferentes recomendaciones sobre la incorporación de los ACOD en la práctica clínica.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG estuvo dividido en la valoración de este aspecto ya que la mitad de los expertos consideraron que era factible y viable la incorporación de la recomendación en la práctica clínica con la información adecuada sobre los efectos, riesgos y beneficios del tratamiento, favoreciendo así la adherencia al tratamiento de prevención secundaria del ictus y por consiguiente su efectividad, sin embargo la otra mitad del GEG puso de manifiesto que este aspecto podría ser incierto al tratarse de una recomendación débil.

5. Capítulo 2: 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?

Contexto

El ictus es una de las principales causas de muerte en todo el mundo y, para quienes sobreviven, a menudo provoca una discapacidad importante. Algunos de los aspectos más importantes en la atención de pacientes con ictus son la prevención de nuevos eventos isquémicos y el abordaje de la etiología subyacente. Hasta en el 40 % de los pacientes con ictus isquémico no se logra identificar la causa que originó el ictus. Estos ictus se denominan criptogénicos o de etiología indeterminada. Algunos autores señalan que los pacientes que han tenido un ictus isquémico criptogénico podrían estar más expuestos a presentar un foramen oval permeable (FOP). Hasta hace poco, los ensayos controlados aleatorizados (ECA) publicados no presentaban resultados que pudieran establecer que cerrar definitivamente el FOP reducía el riesgo de ictus posterior⁵⁸.

En mayo del 2020 se publicó una actualización de *American Academy of Neurology* donde se incluía la recomendación para pacientes con FOP y antecedentes de ictus criptogénico, en dicho documento se consideró que el cierre percutáneo probablemente reduciría el riesgo de recurrencia del ictus⁵⁹. Asimismo, incluyó recomendaciones sobre pacientes menores de 60 años con FOP e infarto de apariencia embólica y sin ningún otro mecanismo de ictus identificado, en este caso el documento refirió que podría recomendarse el cierre del FOP tras la discusión compartida de los posibles beneficios y riesgos. También señalaron que en pacientes que optaran por recibir tratamiento médico, sin cierre de FOP, podría recomendarse tratamiento antiplaquetario o anticoagulación⁵⁹.

A la vista de los documentos localizados se plantea si es más efectiva la intervención (cierre FOP) unida al tratamiento antiplaquetario o anticoagulante.

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 cuando 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 tomada 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 por procedimiento 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?

Contexto

La presencia de foramen oval permeable (FOP) podría facilitar la presencia de embolias paradójicas. La importancia de este fenómeno como causa de ictus es, sin embargo, controvertida. Además hasta hace poco, los ensayos controlados aleatorios (ECA) no pudieron establecer que cerrar un FOP redujera el riesgo de ictus posterior y algunos metaanálisis de ensayos clínicos publicados con anterioridad ofrecieron conclusiones contradictorias.

Con fecha posterior, se han localizado documentos que incluyeron indicaciones sobre el cierre del FOP en pacientes de <60 años con ictus criptogénico aunque el efecto del tratamiento farmacológico aún presenta incertidumbre^{59,62}.

A la vista de los documentos localizados se plantea si es más efectiva la intervención (cierre del FOP más antiplaquetarios) frente a tratamiento antiplaquetario.

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?

Contexto

El ictus es una de las principales causas de muerte en todo el mundo y, para quienes sobreviven, a menudo da como resultado una discapacidad importante. Algunos de los aspectos más importantes en la atención de pacientes con ictus son la prevención de nuevos eventos isquémicos y el abordaje de la etiología subyacente. Hasta en el 40 % de los pacientes con ictus isquémico no se logra identificar la causa que originó el ictus. Estos ictus se identifican como "de etiología indeterminada" o "criptogénico". Algunos autores señalan que los pacientes que han tenido un ictus criptogénico parecen estar menos expuestos a tener factores de riesgo clásicos como la hipertensión, la hiperlipidemia o la diabetes *mellitus* y a estar más expuestos a presentar un foramen oval permeable (FOP) en comparación con los pacientes que presentaron un ictus de etiología conocida⁵⁸.

Actualmente hay guías de práctica clínica (como la última actualización realizada por la *American Academy of Neurology*) que consideran el tratamiento con anticoagulación y medicación antiplaquetaria posiblemente eficaces para reducir el ictus recurrente en pacientes con ictus criptogénico y FOP⁵⁹.

A la vista de los documentos localizados se planteó si es más efectiva con tratamiento anticoagulante vs. tratamiento antiplaquetario.

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.

6. Capítulo 3: Enfermedad valvular cardiaca, ictus y tratamiento antitrombótico

En esta pregunta se analizó si el tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) en pacientes con patología valvular y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, reducirían el riesgo de nuevos episodios. Para ello se intentó responder a la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta clínica nº 3

- ***En pacientes con prótesis valvular cardiaca, estenosis mitral y/o prolapso de la válvula mitral y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) reduce el riesgo de nuevos episodios?***

Sobre la base de la patología valvular especificada, la pregunta de investigación general se dividió en 3 subpreguntas, que se describen a continuación:

Subpregunta 3.1. ¿Podrían utilizarse anticoagulantes orales (ACOD o AVK) vs. antiagregantes plaquetarios para la prevención secundaria de ictus en pacientes mayores de 18 años con prolapso de la válvula mitral?

Subpregunta 3.2. ¿Podrían utilizarse anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes mayores de 18 años con estenosis mitral?

Subpregunta 3.3. ¿Podrían utilizarse anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes mayores de 18 años con prótesis valvular?

Subpregunta 3.1.

¿Podrían utilizarse anticoagulantes orales vs. antiagregantes para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prolapso de la válvula mitral?

Contexto

En general, las enfermedades que afectan a las válvulas cardiacas son un factor de riesgo de eventos tromboembólicos que es variable en función de la válvula afectada, la patología definida y factores individuales del paciente.

En el caso del prolapso de la válvula mitral, guías nacionales e internacionales recomiendan el tratamiento con antiagregantes plaquetarios^{11,56}.

Recomendación

Tras analizar la evidencia disponible sobre los anticoagulantes orales frente a antiagregantes plaquetarios para la prevención secundaria de ictus en pacientes con prolapso de la válvula mitral, se estableció la siguiente recomendación:

En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y prolapso de la válvula mitral, se sugiere no utilizar anticoagulantes frente a antiagregantes plaquetarios (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 GEG consideró que existía incertidumbre debido a falta de evidencia en los beneficios de la intervención en la pregunta planteada.

La magnitud de los efectos deseables e indeseables fueron considerados desconocidos para el GEG al no localizarse ningún estudio que analizara la comparación propuesta.

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)

No se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de los tratamientos antitrombóticos (anticoagulantes orales vs. antiagregantes plaquetarios) para la prevención secundaria de ictus en pacientes con prolapso de la válvula mitral, por lo que no se pudo realizar la valoración y análisis de la calidad de la evidencia.

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

No se localizaron en la literatura estudios cuantitativos o cualitativos que valoraran los desenlaces de interés propuestos por los pacientes afectados o la posible variabilidad entre las dos opciones planteadas en la pregunta de investigación propuesta.

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

Se desconocen.

b) Balance de los efectos

Se desconocen.

IV. Uso de recursos y costes

Desconocidos.

En general, sobre los recursos y costes necesarios podría decirse que la falta de evidencia de calidad que demuestre mejoras en efectividad justifica no realizar estudios de coste-efectividad.

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 consideró que desconocía el efecto de la intervención sobre la equidad.

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 problema se considera una prioridad por el riesgo elevado de recurrencia de ictus en pacientes con prolapso de la válvula mitral y la necesidad de un control exhaustivo del tratamiento con anticoagulantes inhibidores de la vitamina K.

El prolapso de la válvula mitral se caracteriza por un desplazamiento auricular de las valvas de la válvula mitral durante la sístole ventricular. Se estima una prevalencia de 2 – 4 %, con una distribución similar por sexos⁶⁵.

El prolapso de la válvula mitral es la causa más frecuente de regurgitación mitral y suele estar asociada a un aumento de riesgo de ictus, especialmente en pacientes con algún episodio previo^{11,66}.

- **Consideraciones adicionales:** todos los miembros del GEG consideraron el ictus relacionado con el prolapso de la válvula mitral como un problema sanitario prioritario. Algunos miembros destacaron la carga de la enfermedad, el riesgo de recurrencias y la discapacidad potencial en los pacientes, así como la incertidumbre existente sobre las recomendaciones de tratamiento actuales.

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

- **Juicio:** *desconocida*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y la seguridad de los tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus (anticoagulantes orales *vs.* antiagregantes plaquetarios) en pacientes con prolapso de la válvula mitral, por lo que no fue posible identificar la magnitud de los efectos deseables esperados.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *desconocida*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y la seguridad de los tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus analizados (anticoagulantes orales *vs.* antiagregantes plaquetarios) en pacientes con prolapso de la válvula mitral por lo que no fue posible identificar la magnitud de los efectos indeseables esperados.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** en general, el GEG consideró que desconocía la certeza debido a que no se localizaron estudios que evaluaran la pregunta de investigación.
- **Consideraciones adicionales:** algunos miembros del GEG expusieron que ante la ausencia de evidencia científica disponible en los pacientes con prolapso de la válvula mitral sería necesario plantear su utilización únicamente en el contexto del uso tutelado y de ensayos clínicos aleatorizados.

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:** se localizó una revisión sistemática y su actualización posterior^{4,5}; en ellas se observó una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes. La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio de los pacientes. En los estudios

localizados se observó una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, aceptando el riesgo de sangrado y valorando el ictus discapacitante como una consecuencia peor que la muerte. Otros factores percibidos como importantes cuando se administraron anticoagulantes fueron la ausencia de interacción con la comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que probablemente no existió incertidumbre o variabilidad importantes en cómo los pacientes valorarían los desenlaces principales.

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

- **Juicio:** *desconocido.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de los tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus (anticoagulantes orales vs. antiagregantes plaquetarios) en pacientes con prolapso de la válvula mitral, por lo que no fue posible realizar el balance entre los efectos indeseables y deseables.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *desconocido.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de los tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus (anticoagulantes orales vs. antiagregantes plaquetarios) en pacientes con prolapso de la válvula mitral, por lo que no fue posible analizar la magnitud de los recursos requeridos.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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 localizaron estudios por lo que no fue posible realizar este análisis.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *desconocido.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios, por lo que no fue posible realizar este análisis.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *desconocido.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que analizaran el impacto en la equidad en salud en relación con los tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus (anticoagulantes orales *vs.* antiagregantes plaquetarios) en pacientes con prolapso de la válvula mitral.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el impacto en la equidad era desconocido. Para la elaboración de todas las recomendaciones sobre ACOD se facilitó la información localizada desagregada por sexo. Ver información adicional en la subpregunta 1.1.

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

- **Juicio:** *probablemente no.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que analizaran la aceptabilidad de los agentes implicados en relación con los tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus (anticoagulantes orales *vs.* antiagregantes plaquetarios) en pacientes con prolapso de la válvula mitral.
- **Consideraciones adicionales:** en general los expertos consideraron que los pacientes y profesionales probablemente no aceptarían la intervención.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *incierto.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que analizaran la factibilidad de la implementación de los tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus (anticoagulantes orales *vs.* antiagregantes plaquetarios) en pacientes con prolapso de la válvula mitral.
- **Consideraciones adicionales:** el 50 % del GEG consideró que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades. El otro 50 % expuso que desconocía si la recomendación podría ser viable.

Subpregunta 3.2.

¿Podría utilizarse anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes mayores de 18 años con estenosis mitral?

Contexto

En general, las enfermedades que afectan a las válvulas cardíacas son un factor de riesgo de eventos tromboembólicos que es variable en función de la válvula afectada, la patología definida y factores individuales del paciente.

De manera más específica, los pacientes con estenosis mitral presentan un elevado riesgo de ictus, que aumenta cuando hay un episodio previo.

En el contexto de las enfermedades valvulares, para la prevención secundaria de ictus en pacientes con estenosis mitral, las guías de práctica clínica más recientes recomiendan la administración de fármacos anticoagulantes inhibidores de la vitamina K en los pacientes con estenosis mitral moderada grave (acenocumarol o warfarina)⁵⁶.

Recomendación

Tras analizar la evidencia disponible sobre los anticoagulantes orales directos frente a anticoagulantes orales antivitaminas K para la prevención secundaria de ictus en pacientes con estenosis mitral, se estableció la siguiente recomendación:

En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y estenosis mitral moderada o grave, se sugiere no utilizar anticoagulantes orales directos frente a anticoagulantes orales antivitaminas K (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 GEG consideró que existía incertidumbre debido a falta de evidencia en los beneficios de la intervención en la pregunta planteada.

La magnitud de los efectos deseables e indeseables fueron considerados desconocidos para el GEG al no localizarse ningún estudio que analizara la comparación propuesta.

El GEG estuvo de acuerdo en no incluir la estenosis mitral leve en la recomendación, ya que estos pacientes fueron incluidos en los ECA que analizaron la eficacia de ACOD^{31,44,67,68}.

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)

No se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes con estenosis mitral.

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

Los miembros del GEG no respondieron a esta cuestión o manifestaron desconocer si los pacientes aceptarían el tratamiento con la intervención frente al comparador.

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

Se desconocen.

b) Balance de los efectos

Se desconocen.

IV. Uso de recursos y costes

Desconocidos.

En general, sobre los recursos y costes necesarios podría decirse que la falta de evidencia de calidad que demuestre mejoras en efectividad justifica no realizar estudios de coste-efectividad.

V. Aceptabilidad

El GEG no ha realizado comentarios sobre este aspecto.

VI. Factibilidad

El GEG consideró que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades y que sería factible su incorporación a la práctica clínica.

VII. Equidad

El GEG consideró que desconocía el efecto de la intervención sobre la equidad.

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 problema se considera una prioridad por el riesgo elevado de recurrencia de ictus en pacientes con estenosis de la válvula mitral y la necesidad de un control exhaustivo del tratamiento con anticoagulantes inhibidores de la vitamina K.

La incidencia de estenosis mitral reumática ha descendido de manera importante en los países industrializados. Sin embargo, la degeneración por enfermedad de la válvula mitral calcificada es cada vez más frecuente en pacientes ancianos⁶⁹.

- **Consideraciones adicionales:** los miembros del GEG consideraron el ictus en pacientes con estenosis mitral como un problema sanitario prioritario, dado el riesgo de recurrencia de ictus en estos pacientes y la prevalencia de estenosis mitral cada vez mayor en pacientes ancianos con altas tasas de mortalidad.

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

- **Juicio:** *desconocida.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y la seguridad de anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K en pacientes adultos con estenosis mitral, por lo que no fue posible identificar la magnitud de los efectos deseables esperados.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *desconocida.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y la seguridad de anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K en pacientes adultos con estenosis mitral, por lo que no fue posible identificar la magnitud de los efectos indeseables esperados.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y la seguridad de anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K en pacientes adultos con estenosis mitral, por lo que no fue posible identificar la certeza en la evidencia sobre los efectos.
- **Consideraciones adicionales:** algunos miembros del GEG expusieron que ante la ausencia de evidencia científica disponible en los pacientes con estenosis mitral sería necesario plantear su utilización únicamente en el contexto del uso tutelado y de ensayos clínicos aleatorizados.

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:** se localizó una revisión sistemática y su actualización posterior^{4,5}; en ellas se observó una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes. La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio de los pacientes. En los estudios localizados se observó una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, aceptando el riesgo de sangrado y valorando el ictus discapacitante como una consecuencia peor que la muerte. Otros factores percibidos como importantes cuando se administraron anticoagulantes fueron la ausencia de interacción con la comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que probablemente no existió incertidumbre o variabilidad importantes en cómo los pacientes valorarían los desenlaces principales.

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

- **Juicio:** *desconocido.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y la seguridad de anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K en pacientes adultos con estenosis mitral, por lo que no fue posible realizar el balance entre los efectos desables e indeseables esperados.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que la recomendación debía ir dirigida a pacientes con estenosis moderada o grave, ya que estos pacientes fueron excluidos de los estudios que analizaron la eficacia de ACOD frente a warfarina en la prevención de ictus. El GEG estuvo de acuerdo en no incluir la estenosis mitral leve en la recomendación, ya que estos pacientes estaban incluidos en los ECA que analizaron la eficacia de ACOD^{31,44,67,68}.

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

- **Juicio:** *desconocido.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y la seguridad de anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K en pacientes adultos con estenosis mitral, por lo que no se analizó la magnitud de los recursos requeridos.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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 localizaron estudios que compararan la eficacia, la seguridad o los recursos requeridos para el tratamiento

de anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K en pacientes adultos con estenosis mitral, por lo que no se analizó la certeza de la evidencia sobre recursos requeridos.

- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *desconocido*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *desconocido*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que analizaran el impacto de la equidad en la salud del tratamiento de anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K en pacientes adultos con estenosis mitral.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el impacto en la equidad era desconocido.

Para la elaboración de todas las recomendaciones sobre ACOD se facilitó la información localizada desagregada por sexo. Ver información adicional en la subpregunta 1.1.

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

- **Juicio:** *probablemente no*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que analizaran la aceptabilidad de los agentes implicados en relación con el tratamiento con anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K en pacientes adultos con estenosis mitral.
- **Consideraciones adicionales:** en general los expertos consideraron que los pacientes y profesionales probablemente no aceptarían la intervención.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *incierto*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que analizaran la factibilidad en relación con el tratamiento con anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K en pacientes adultos con estenosis mitral.
- **Consideraciones adicionales:** el 50 % del GEG consideró que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades. El otro 50 % expuso que desconocía si la recomendación podría ser viable.

Subpregunta 3.3.

¿Podría utilizarse anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes mayores de 18 años con prótesis valvular?

Contexto

La reparación valvular con implante protésico es una opción terapéutica que mejora la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con enfermedad valvular cardiaca grave. La elección de una válvula mecánica o biológica depende de diversos factores, como la esperanza de vida, prótesis mecánica en otra válvula, contraindicaciones para anticoagulación, mujeres en edad fértil, deterioro estructural de la prótesis, calidad de vida, así como valores y preferencias de los pacientes^{11,66}.

Los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas y antecedentes de ictus previo son tratados de manera habitual con fármacos anticoagulantes inhibidores de la vitamina K (acenocumarol o warfarina) y el tratamiento con ACOD está contraindicado^{56,66}.

En los pacientes con bioprótesis valvular aórtica o mitral, las guías más recientes recomiendan el tratamiento con fármacos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico) para disminuir el riesgo de ictus recurrente; los beneficios de los anticoagulantes inhibidores de la vitamina K y ACOD son desconocidos en estos pacientes⁵⁶.

Recomendación

Tras analizar la evidencia disponible sobre los anticoagulantes orales directos frente a anticoagulantes antivitaminas K para la prevención secundaria de ictus en pacientes con prótesis valvular cardiaca, se estableció la siguiente recomendación:

En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y prótesis valvular cardiaca mecánica, se sugiere no utilizar anticoagulantes orales directos frente a anticoagulantes antivitaminas K (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 GEG consideró que existía incertidumbre debido a falta de evidencia sobre los beneficios de la intervención en la pregunta planteada.

La magnitud de los efectos deseables e indeseables fueron considerados desconocidos para la mayoría de los miembros del GEG al no localizarse ningún estudio que analizara la comparación propuesta.

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)

No se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prótesis valvular.

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

Los miembros del GEG no respondieron a esta cuestión o manifestaron desconocer si los pacientes aceptarían el tratamiento con la intervención frente al comparador.

III. Balance de los efectos deseables e indeseables

a) Magnitud de los efectos

Se desconocen.

b) Balance de los efectos

Se desconocen.

IV. Uso de recursos y costes

Desconocidos.

En general, sobre los recursos y costes necesarios podría decirse que la falta de evidencia de calidad que demuestre mejoras en efectividad justifica no realizar estudios de coste-efectividad.

V. Aceptabilidad

El GEG no realizó ninguna consideración sobre este tema.

VI. Factibilidad

El GEG consideró que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades y que sería factible su incorporación a la práctica clínica.

VII. Equidad

El GEG consideró que desconocía el efecto de la intervención sobre la equidad.

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 problema se considera una prioridad por el riesgo elevado de ictus en pacientes portadores de válvulas protésicas cardíacas con un episodio de ictus previo y la necesidad de un control exhaustivo del tratamiento con anticoagulantes inhibidores de la vitamina K, ya que los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de hemorragia o, por el contrario, insuficiente protección antitrombótica⁷⁰.
- **Consideraciones adicionales:** los miembros del GEG consideraron el ictus en pacientes portadores de válvulas protésicas como un problema sanitario prioritario, dado el riesgo de recurrencia de ictus en estos pacientes con altas tasas de mortalidad.

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

- **Juicio:** *desconocida*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos *vs.* anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prótesis valvular, por lo que no se pudo analizar la magnitud de los efectos deseables esperados.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *desconocida*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos *vs.* anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prótesis valvular, por lo que no se pudo analizar la magnitud de los efectos indeseables esperados.
- **Consideraciones adicionales:** algunos miembros del GEG consideraron que los efectos indeseables podrían ser moderados, sobre la base de los datos aportados por el estudio RE-ALING (este estudio no fue incluido en el perfil de evidencia al no estar realizado en pacientes con ictus previo).

El estudio RE-ALING, realizado en pacientes con prótesis valvular mecánica, tuvo como objetivo principal validar un régimen de administración de dabigatrán con ajuste de dosis para asegurar un nivel plasmático de al menos 50 ng por ml, y comparó dabigatrán frente a warfarina. El ensayo finalizó de manera prematura por la

presentación de un mayor número de episodios de ictus y hemorragias en los pacientes aleatorizados para dabigatrán frente a los pacientes que recibieron warfarina⁷¹.

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

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prótesis valvular, por lo que no se pudo analizar la certeza global de la evidencia.
- **Consideraciones adicionales:** un componente del GEG manifestó la necesidad de investigación con diseños apropiados que ayuden a responder esta pregunta de investigación.

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:** se localizó una revisión sistemática y su actualización posterior^{4,5}; en ellas se observó una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes. La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio de los pacientes. En los estudios localizados se observó una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, aceptando el riesgo de sangrado y valorando el ictus discapacitante como una consecuencia peor que la muerte. Otros factores percibidos como importantes cuando se administraron anticoagulantes fueron la ausencia de interacción con la comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que probablemente no existió incertidumbre o variabilidad importantes en cómo los pacientes valorarían los desenlaces principales.

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

- **Juicio:** *desconocido.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios, por lo que no se pudo analizar el balance entre los efectos deseables e indeseables esperados.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG manifestó que los resultados de estudios realizados en pacientes con prótesis valvulares mecánicas no eran extrapolables a pacientes con prótesis valvulares biológicas. Además, resaltó que los pacientes con prótesis biológicas estaban incluidos en los ensayos que analizaron la eficacia de 2 ACOD^{30,47,72,73}.

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

- **Juicio:** *desconocido*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos *vs.* anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prótesis valvular, por lo que no se analizó la magnitud de los recursos requeridos.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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 localizaron estudios, por lo que no se analizó la certeza sobre la evidencia de los recursos requeridos.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *desconocido*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios, por lo que no se analizó el coste-efectividad de los anticoagulantes orales directos *vs.* anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prótesis valvular.
- **Consideraciones adicionales:** no se realizaron consideraciones al respecto.

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

- **Juicio:** *desconocido*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios, por lo que no se analizó el impacto en la equidad del tratamiento mediante anticoagulantes orales directos *vs.* anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prótesis valvular.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el impacto en la equidad era desconocido.

Para la elaboración de todas las recomendaciones sobre ACOD se facilitó la información localizada desagregada por sexo. Ver información adicional en la subpregunta 1.1.

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

- **Juicio:** *probablemente no*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios, por lo que no se analizó la aceptabilidad para los agentes implicados del tratamiento mediante los anticoagulantes orales directos *vs.* anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prótesis valvular.

- **Consideraciones adicionales:** en general los expertos consideraron que los pacientes y profesionales probablemente no aceptarían la intervención.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *incierto*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios, por lo que no se analizó la factibilidad de la implementación de los agentes implicados en relación con los anticoagulantes orales directos vs. anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K para la prevención secundaria de ictus en pacientes adultos con prótesis valvular.
- **Consideraciones adicionales:** el 50 % del GEG consideró que la recomendación probablemente se implementaría sin dificultades. El otro 50 % expuso que desconocía si la recomendación podría ser viable.

7. Capítulo 4: Actitud terapéutica en pacientes con hemorragia intracerebral durante el tratamiento con antitrombóticos

En esta pregunta se analiza la actitud terapéutica a seguir en pacientes que están en tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) por prevención secundaria de ictus y presentan un episodio o varios de hemorragia grave. Para ello intentó responderse a la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta clínica nº 4

- *¿Cuál es la actitud terapéutica que hay que adoptar en un paciente que presenta una hemorragia intracerebral durante el tratamiento con antitrombóticos?*

Como contexto de la pregunta se identificó información sobre el riesgo de tromboembolismos de los pacientes supervivientes de ictus y la necesidad de indicar tratamientos antitrombóticos para reducir dicho riesgo, sin embargo, estos tratamientos pueden incrementar el riesgo de hemorragia. La población diana de esta pregunta serían aquellos pacientes que han superado la situación aguda de sangrado y se plantea recomendar un tratamiento domiciliario crónico. Se estima que al menos un tercio de los pacientes adultos de países con ingresos altos que sufren una hemorragia intracerebral están tomando antitrombóticos orales (antiplaquetarios o anticoagulantes) por lo que surge la incertidumbre sobre si es seguro y eficaz continuar con el tratamiento en caso de aparecer un episodio hemorrágico en pacientes con indicación de tratamiento antitrombótico⁷⁴.

Sobre este tema la *European Stroke Organisation* identificó la necesidad de establecer pautas que facilitaran la práctica clínica. En 2014 señaló que era una importante área de incertidumbre sobre la que no era posible realizar ninguna recomendación fuerte en ese momento⁷⁵. En el año 2015 la *American Heart Association/American Stroke Association* consideró que “el momento óptimo para reanudar la anticoagulación después de una hemorragia intracerebral, si es necesario, es incierto, y no hay datos de ensayos aleatorios disponibles para guiar la decisión⁷⁶”.

Considerando la relevancia y el interés de esta pregunta, ante la ausencia de evidencia previa, se propone analizar la evidencia disponible más actual con el objetivo de intentar sintetizarla.

Recomendaciones

Tras analizar la evidencia disponible sobre pacientes supervivientes de ictus en tratamiento antitrombótico por prevención secundaria de ictus y hemorragia se realiza la recomendación de **investigación**. La detección de esta área de incertidumbre representa una necesidad manifiesta para pacientes, profesionales sanitarios y sistemas de salud.

Consideraciones adicionales: Los estudios futuros deberían incluir resultados considerados como críticos o claves e importantes para profesionales y pacientes como la supervivencia o mortalidad para todas las causas, morbilidad, aparición de nuevos eventos isquémicos (ictus y AIT), eventos hemorrágicos, así como funcionales (días de ingreso hospitalario, tasa de adherencia al tratamiento) y de calidad de vida de los pacientes.

Justificación

No se han localizado referencias que aborden la pregunta de investigación planteada, principalmente debido a la exclusión de pacientes diana de los ensayos clínicos. En general, los resultados de los ensayos aleatorizados publicados excluyeron a pacientes con antecedentes de hemorragia por lo que no es posible realizar el balance entre beneficios y riesgos de los antiagregantes plaquetarios y la terapia anticoagulante en la prevención secundaria del ictus a pesar del interés y la necesidad de contar con pautas estandarizadas en este tipo de pacientes⁷⁵.

Se han localizado tres publicaciones relevantes que identificaron la incertidumbre clínica ante pacientes en tratamiento antitrombótico (antiplaquetario o anticoagulante) y que sufrieron una hemorragia aunque ninguna de las tres referencias cumplió con los criterios de inclusión y exclusión planteados^{74,75,77}. En el caso del estudio RESTART 2019 se incluyeron pacientes en prevención de enfermedad vascular oclusiva que sufrieron una hemorragia intracerebral, tras lo cual se interrumpió el tratamiento. En este estudio se excluyeron pacientes con ictus isquémicos previo (transformación hemorrágica del ictus) por lo que no se incluyó la población diana de esta guía.

En el caso de Perry *et al.* 2017, la revisión sistemática incluyó pacientes con hemorragia intracerebral en tratamiento con heparinas, no pudiendo utilizarse para dar respuesta a la pregunta planteada⁷⁵.

La revisión sistemática y metaanálisis de estudios retrospectivos elaborada por Murthy *et al.* 2017 incluyó pacientes con ictus previos y otras patologías sin desagregar resultados. Aunque realizaron análisis de sensibilidad de varios factores, no incluyeron la población con ictus previo en los análisis por lo que no permitió extraer datos que dieran respuesta a la pregunta planteada.

En relación con las guías de práctica clínica localizadas, resaltar la publicada recientemente (septiembre 2020) por la *European Society of Cardiology* (ESC) en colaboración con la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) donde la recomendación en pacientes con FA con alto riesgo de ictus isquémico de (re) inicio del tratamiento ACOD sobre AVK (en pacientes con criterios para su administración), debe considerarse la consulta con un neurólogo (experto en ictus) tras la aparición de una hemorragia intracraneal (HIC) relacionada con un trauma o de aparición aguda y espontánea, (incluyendo subdurales, subaracnoideas e intracerebrales) para la cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios⁷⁸.

La presencia en guías recientes abordando el tema y la ausencia de evidencia científica disponible pone de manifiesto la necesidad, relevancia e interés de disponer de pautas para la práctica clínica.

8. Difusión e implementación

Con el objetivo de realizar la difusión de la GPC para la prevención secundaria del ictus en población adulta, se identificaron estrategias concretas a partir de la consulta de documentos publicados con anterioridad y que facilitaran la difusión e implementación entre los diferentes actores implicados como⁷⁹:

- Difusión en formato electrónico en las páginas web de los servicios de salud y de las sociedades y asociaciones implicadas (profesionales y pacientes).
- Presentación en actividades científicas (jornadas, congresos y reuniones).
- Publicación de HATDC, con el objetivo de obtener la mayor difusión posible. Siempre señalando que procede de la actualización de una GPC e identificando el documento del que se extraen.
- Facilitando y difundiendo las HATDC como sistemas de apoyo a los agentes implicados en el desarrollo de los programas informáticos utilizados en los servicios sanitarios.

9. Líneas de investigación futura

Durante la elaboración de la GPC se han puesto de manifiesto áreas de incertidumbre identificadas por los miembros del GEG. Esas áreas no han sido incorporadas por no incluirse en el alcance o por surgir tras la priorización de las preguntas propuestas, fundamentalmente en las reuniones con la coordinación clínica y el GEG. A continuación se muestran dichas áreas:

- **Ictus en pacientes pediátricos.** Los miembros del GEG pusieron de manifiesto la necesidad de contar con una GPC basada en la evidencia que permita disminuir la variabilidad y permita su uso por los profesionales clínicos del SNS.
- **Actitud terapéutica.** En pacientes adultos en prevención secundaria de ictus en tratamiento con antitrombóticos y hemorragia durante el mismo, ante la ausencia de evidencia y la necesidad de establecer pautas basadas en la evidencia, se consideró muy relevante su seguimiento y actualización permanente. Durante el proceso de revisión externa se hizo hincapié en la necesidad de valorar tanto la actitud terapéutica en pacientes adultos en prevención secundaria de ictus en tratamiento con antitrombóticos y hemorragia durante el mismo como el cierre percutáneo de orejuela, atendiendo además a su etiología y la coexistencia de otros factores como la edad, la diabetes *mellitus*, enfermedad de pequeño vaso, control de la HTA, etc. Otro aspecto señalado como relevante durante la Exposición Pública de la guía fue abordar el control de HTA en el manejo de la prevención secundaria del ictus.
- **Estudios económicos.** Se consideró relevante plantear análisis en los próximos meses/años de la información económica relativa al tratamiento mediante ACOD en prevención secundaria de ictus debido a la esperada aparición de ACOD genéricos, que probablemente alterarán los precios de estos fármacos. Esta circunstancia hará que la información sobre costes se modifique y, posiblemente las recomendaciones.

Asimismo, se consideró importante poder realizar comparaciones múltiples de los ACOD en cuanto la heterogeneidad clínica de las publicaciones lo permita.

Cabe señalar que el GEG y los revisores externos manifestaron y reflexionaron sobre la importancia de las guías de referencia para los clínicos, la importancia de los resultados obtenidos tras la incorporación en la práctica clínica de las intervenciones o los datos reales (*real data*) y que estos aspectos a pesar de ser muy relevantes, tienen poca presencia en la evaluación con criterios GRADE. Señalaron que en las intervenciones donde se contaba con un ensayo clínico con tiempo de publicación, no había interés por la industria en poner en marcha otro estudio (por su incorporación en la práctica clínica) y las publicaciones recientes eran de series de casos o casos. Pusieron de manifiesto la necesidad de incorporar estos aspectos a la evidencia disponible, situación que incluimos para su consideración como línea de investigación metodológica. Este tema de discusión surgió por identificarse guías de referencia con mayor grado de confianza en las recomendaciones que los obtenidos en esta guía, siendo en nuestro caso producto de los criterios de inclusión propuestos y por tanto, de las publicaciones localizadas e incluidas para la elaboración de las recomendaciones. Como ejemplo, algunos aspectos considerados para la disminución de la fortaleza de las recomendaciones elaboradas en esta guía, y que otras guías no

consideraron como relevante, fue la menor confianza en estudios con finalización prematura (*early stopped*), el análisis de subgrupos no definido y estratificado en los protocolos, que los resultados se basaran en un único estudio con limitaciones o que se incluyeran datos procedentes de un estudio que presentase desconfianza por parte de los técnicos de la FDA.

Por último, desde la coordinación metodológica se identificó la necesidad de analizar los resultados por género en futuras publicaciones. A pesar del interés en intentar desagregar los resultados por género, no fue posible. Cuando se indentificó alguna información al respecto, se incluyó en las tablas de resultados (marcos EtD) incluidas en el material metodológico, aunque desde la coordinación metodológica nos parece insuficiente y un área de desarrollo futuro muy relevante.

10. Plan de actualización

La actualización de la GPC será realizada por integrantes del grupo elaborador que participarán en la monitorización continuada de la nueva evidencia disponible a partir de la publicación de la GPC.

Esta actualización incluirá los siguientes aspectos:

- Integrantes del Grupo de Actualización de la GPC.

La actualización contará con la participación de los coordinadores de la guía, necesitándose al menos que un coordinador clínico (mínimo), una coordinadora metodológica y una documentalista conformen el grupo encargado de detectar información relevante y evidencia disponible, a ser posible, las mismas personas que han elaborado el documento, con el objetivo de aprovechar la experiencia y los hitos aprendidos. El coordinador clínico podrá participar como informante clave y como asesor ante la aparición de nueva evidencia ante la solicitud de la coordinadora metodológica. En caso de aparición de información con gran incertidumbre se comunicará a GuíaSalud y se conformará un grupo para la valoración de las cuestiones planteadas.

- Listado de preguntas clínicas que se consideraron candidatas a monitorizarse.

El GEG planteó como prioritarias las preguntas clínicas número 1 y 4, son las siguientes:

Pregunta clínica nº 1: En pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante plaquetario) reduce el riesgo de nuevos episodios?

Pregunta clínica nº 4: ¿Cuál es la actitud terapéutica que hay que adoptar en un paciente que presenta una hemorragia intracerebral durante el tratamiento con antitrombóticos?

Estas preguntas se eligieron por dos razones. En el caso de la primera pregunta por la posibilidad plausible de aumentar la robustez de la recomendación con la incorporación de nueva evidencia (estudios de cohortes) y la esperada incorporación de fármacos genéricos que podrían modificar el análisis económico y las recomendaciones (nuevo enfoque de la evaluación económica). En el caso de la pregunta número 4 se consideró relevante su seguimiento por la ausencia de evidencia disponible y la necesidad manifestada por los clínicos de pautas homogéneas en el tratamiento de pacientes en prevención secundaria de ictus y hemorragia.

- Listado de preguntas clínicas que no fueron priorizadas para ser monitorizadas.

En el caso de las preguntas 2 y 3 no se identificó como prioritaria su monitorización.

- Temas propuestos por los revisores externos para su discusión/incorporación en la próxima actualización.

Durante el proceso de revisión externa de la guía, un experto puso de manifiesto la existencia de publicaciones que desaconsejaron utilizar el término fibrilación auricular no valvular por no representar perfectamente a la población de estudio. Dada la importancia del tema y su posible desarrollo, se decidió incluir este tema para discusión por los integrantes del GEG que participen en la siguiente actualización y mantener el término fibrilación auricular no valvular en esta publicación, con el objetivo de intentar recoger la información que se facilitó al GEG y con la que se realizaron las recomendaciones.

Varios expertos participantes en la revisión externa identificaron el tratamiento con ticagrelor más aspirina vs aspirina en pacientes con ictus o AIT previos y sin fibrilación auricular como un área de incertidumbre relevante y por tanto, posible candidata a incluirse en la siguiente actualización.

Por último, durante la revisión externa de la guía, los expertos pusieron en valor la importancia de elaborar información específica para pacientes y la necesidad de complementar mediante Hojas de información o de transferencia, en la línea de desarrollo de la comunicación enfermera-paciente.

- Cronograma de ejecución de las búsquedas y evaluación del impacto de la nueva evidencia.

Cada seis meses a partir de la fecha de publicación se realizarán búsquedas bibliográficas en las principales bases de datos biomédicas. Siguiendo el criterio PRISMA, al menos en 3 bases de datos (MEDLINE, EMBASE y COCHRANE); si el equipo responsable de la detección identificara alguna otra base de interés, podrá incluirse, ya que este sería el mínimo aceptable. A este sistema sería aconsejable sumarle la elaboración de alertas para la identificación de referencias con la mayor celeridad posible. Asimismo, contar con la coordinación clínica como informante clave permitirá identificar las publicaciones más relevantes lo antes posible, evitando así la obsolescencia de las recomendaciones elaboradas.

Para la evaluación de la evidencia disponible detectada por el equipo descrito anteriormente, se contará con dos investigadores que analicen (por pares) los criterios de inclusión y exclusión. En caso de cumplir dichos criterios, se pondrá en conocimiento de GuíaSalud y se incorporará la nueva evidencia a la síntesis elaborada previamente (para ello contarán con la plataforma GRADE Pro donde poder sintetizar y ampliar los resultados). En caso de considerar que la nueva evidencia podría modificar la recomendación en fuerza o dirección, se volverá a constituir el grupo de expertos para su discusión y acuerdo.

Está previsto actualizar la guía siguiendo un procedimiento de actualización continuada que consiste en la realización de búsquedas bibliográficas y evaluación de la nueva evidencia cada 6 – 12 meses. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: <http://www.guiasalud.es>.

Anexos

Anexo 1: Información para pacientes. Decisión compartida médico-paciente

Instrucciones

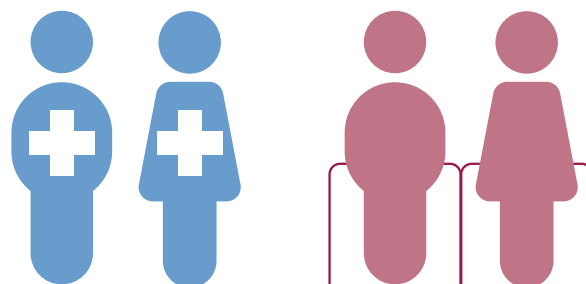
La evaluación de beneficios y riesgos consiste en el examen continuo de los resultados favorables y desfavorables de un tratamiento específico para determinar si sus beneficios compensan los riesgos para una enfermedad específica. Tiene en cuenta las pruebas de seguridad y eficacia, además de otros factores, como la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que el medicamento pretende tratar o prevenir (EUPATI <https://eupati.eu>).

1. A continuación tendrá una serie de preguntas a responder seguidas de un resumen de la información que hemos localizado sobre pacientes con un tipo de arritmia (llamada fibrilación auricular) que han tenido un ictus y en los que se quiere prevenir un nuevo ictus. Una vez localizada esta información, ha sido evaluada, poniendo de manifiesto si presenta limitaciones, problemas y si es posible confiar en los resultados que nos muestran.
2. Si el efecto del tratamiento es importante y la calidad de lo encontrado es adecuada, podremos considerar que se obtendrían los mismos resultados al repetir el tratamiento en el resto de la población, es decir, podremos confiar en los resultados del tratamiento evaluado y por tanto recomendarse su uso en el resto de pacientes.
3. La mayor dificultad se encuentra cuando el tamaño del efecto es pequeño (escaso beneficio), hay riesgos de complicaciones (efectos no deseados) o la calidad de los estudios que se han encontrado no está clara. Ante esta situación su médico/a no tendrá seguridad de la ventaja de un determinado tratamiento. En estos casos su opinión será muy valiosa para que su médico/a recomiende la utilización de un medicamento u otro.
4. Para poder conocer su opinión, desde la experiencia, le mostramos más abajo un resumen de los datos publicados sobre los beneficios y riesgos que podrá facilitarle la elaboración posterior de recomendaciones sobre el uso de un tratamiento junto con su médico/médica.

En resumen, le pedimos que comparta con su médico/a si preferiría o querría (según su experiencia) que los medicamentos que le indicamos más abajo fuesen incorporados a su tratamiento para prevenir un nuevo ictus al tratarse de pacientes con arritmia (llamada fibrilación auricular) que han sufrido un ictus previamente.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ICTUS ACTUALIZACIÓN

INFORMACIÓN PARA PACIENTES



DECISIÓN COMPARTIDA MÉDICO-PACIENTE

INSTRUCCIONES

La evaluación de beneficios y riesgos consiste en el examen continuo de los resultados favorables y desfavorables de un tratamiento específico para determinar si sus beneficios compensan los riesgos para una enfermedad específica. Tiene en cuenta las pruebas de seguridad y eficacia, además de otros factores, como la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que el medicamento pretende tratar o prevenir (EUPATI <https://eupati.eu>).

¿CUÁL ES LA PREGUNTA?

¿Podría utilizarse un medicamento llamado apixabán para evitar la aparición de un nuevo ictus en pacientes adultos que lo sufrieron previamente y que tienen diagnosticada una arritmia llamada fibrilación auricular en lugar del tratamiento con warfarina?

BREVE RESUMEN DE LOS RESULTADOS ENCONTRADOS (EVIDENCIA) EN LAS PRINCIPALES VARIABLES IDENTIFICADAS

DESENLACES

NUEVO ICTUS

Seguimiento: media 1,8 años

EFFECTO ABSOLUTO

WARFARINA



APIXABÁN



Diferencia: 16 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 27 a 1 menos por 1000 pacientes)
Basados en datos de 3436 pacientes en un estudio

CERTEZA EN LA EVIDENCIA

⊕○○○
MUY BAJA

Debido al grave riesgo de sesgo
Debido a evidencia indirecta grave
Por grave imprecisión

HEMORRAGIA GRAVE

Seguimiento: media 1,8 años

WARFARINA



APIXABÁN



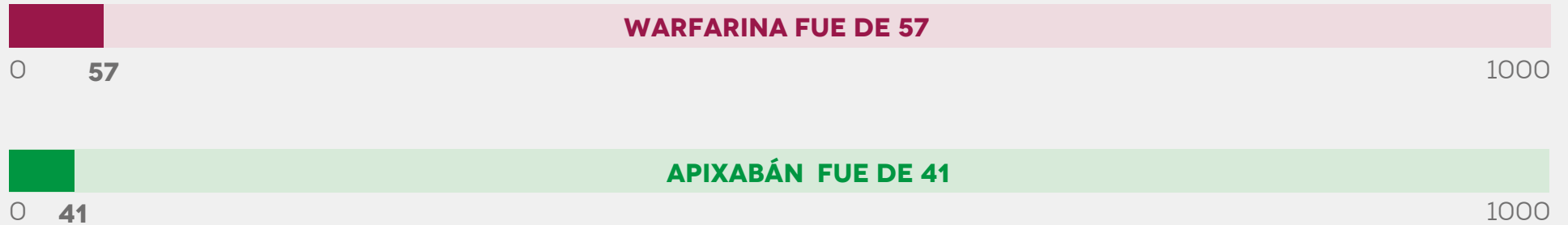
Diferencia: 16 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 27 a 1 menos por 1000 pacientes)
Basados en datos de 3436 pacientes en un estudio

⊕○○○
MUY BAJA

Debido al grave riesgo de sesgo
Debido a evidencia indirecta grave
Por grave imprecisión

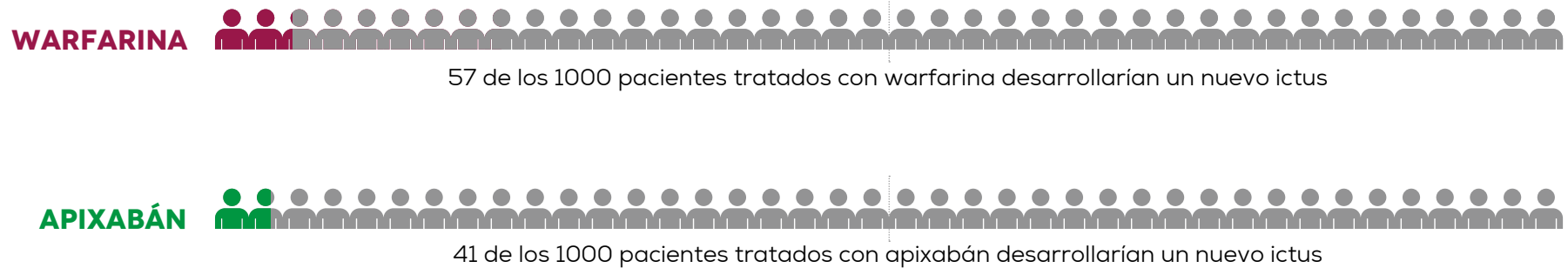
NUEVO ICTUS

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE NUEVOS ICTUS AL TOMAR



EN LA APARICIÓN DE UN NUEVO ICTUS SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 16 ICTUS MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON APIXABÁN

En el mejor de los casos, se evitarían 27 ictus en 1000 pacientes tratados y en el peor de los casos se evitaría un nuevo ictus por 1000 pacientes tratados con apixabán frente a los tratados con warfarina



HEMORRAGIA GRAVE

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE HEMORRAGIA GRAVE AL TOMAR



EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIAS GRAVES SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 16 EPISODIOS DE HEMORRAGIAS GRAVES MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON APIXABÁN FRENTE A TRATARLOS CON WARFARINA

En los pacientes tratados con apixabán, en el mejor de los casos se evitarían 27 hemorragias graves en 1000 pacientes y en el peor de los casos se evitaría 1 hemorragia grave por 1000 pacientes tratados



¿CUÁL ES LA PREGUNTA?

¿Podría utilizarse un medicamento llamado dabigatrán en dosis de 110 mg 2 veces al día para evitar la aparición de un nuevo ictus en pacientes adultos que lo sufrieron previamente y que tienen diagnosticada una arritmia llamada fibrilación auricular en lugar del tratamiento con warfarina?

BREVE RESUMEN DE LOS RESULTADOS ENCONTRADOS (EVIDENCIA) EN LAS PRINCIPALES VARIABLES IDENTIFICADAS

DESENLACES

NUEVO ICTUS

Seguimiento: media 2 años

EFECTO ABSOLUTO

WARFARINA



DABIGATRÁN 110 GR



Diferencia: 5 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 18 menos a 14 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 2390 pacientes en un estudio

CERTEZA EN LA EVIDENCIA



MUY BAJA

Debido al grave riesgo de sesgo
Debido a evidencia indirecta grave
Por grave imprecisión

HEMORRAGIA GRAVE

Seguimiento: media 2 años

WARFARINA



DABIGATRÁN 110 GR



Diferencia: 27 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 41 a 7 menos por 1000 pacientes)
Basados en datos de 2390 pacientes en un estudio

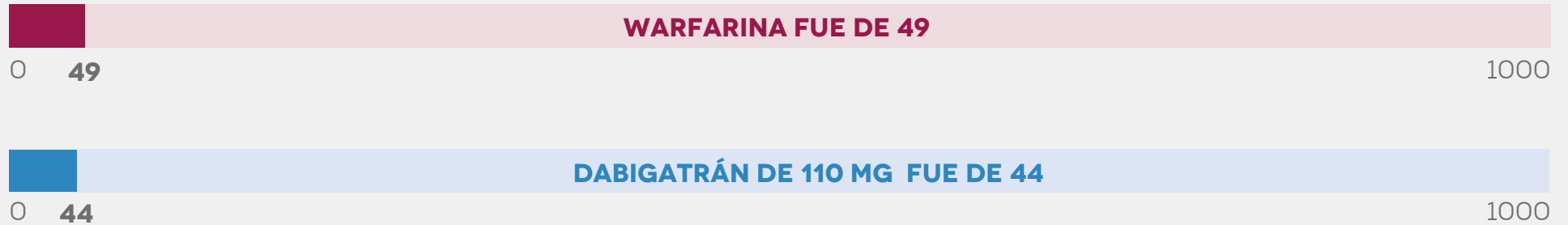


MUY BAJA

Debido al grave riesgo de sesgo
Debido a evidencia indirecta grave
Por grave imprecisión

NUEVO ICTUS

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE NUEVOS ICTUS AL TOMAR



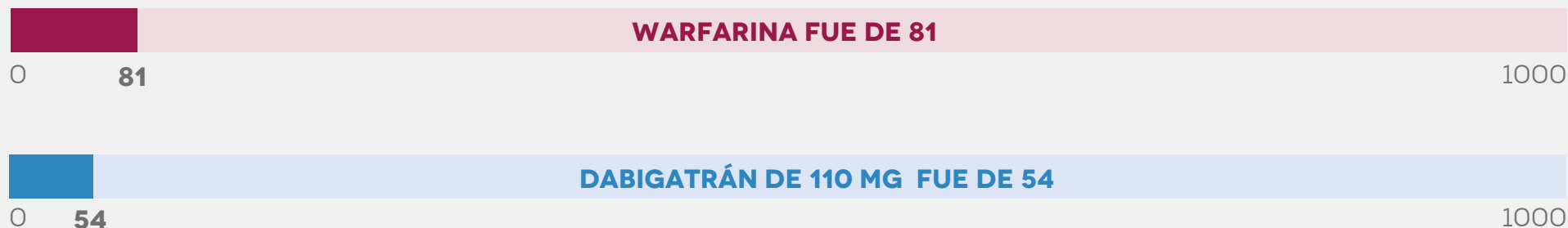
EN LA APARICIÓN DE UN NUEVO ICTUS SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 5 ICTUS MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON DABIGATRÁN DE 110 MG

En el mejor de los casos, se evitarían 18 ictus en 1000 pacientes tratados y en el peor de los casos se producirían 14 nuevos ictus más por 1000 pacientes tratados con dabigatrán de 110 mg frente a los tratados con warfarina



HEMORRAGIA GRAVE

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE HEMORRAGIA GRAVE AL TOMAR



EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIAS GRAVES SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 27 EPISODIOS DE HEMORRAGIAS GRAVES MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON DABIGATRÁN DE 110 MG FRENTE A TRATARLOS CON WARFARINA

En los pacientes tratados con apixabán, en el mejor de los casos se evitarían 41 hemorragias graves en 1000 pacientes y en el peor de los casos se evitarían 7 hemorragias graves por 1000 pacientes tratados



¿CUÁL ES LA PREGUNTA?

¿Podría utilizarse un medicamento llamado dabigatrán en dosis de 150 mg 2 veces al día para evitar la aparición de un nuevo ictus en pacientes adultos que lo sufrieron previamente y que tienen diagnosticada una arritmia llamada fibrilación auricular en lugar del tratamiento con warfarina?

BREVE RESUMEN DE LOS RESULTADOS ENCONTRADOS (EVIDENCIA) EN LAS PRINCIPALES VARIABLES IDENTIFICADAS

DESENLACES

NUEVO ICTUS

Seguimiento: media 2 años

EFECTO ABSOLUTO

WARFARINA



DABIGATRÁN 150 GR



Diferencia: 10 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 23 menos a 7 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 2428 pacientes en un estudio

CERTEZA EN LA EVIDENCIA



MUY BAJA

Debido al grave riesgo de sesgo
Debido a evidencia indirecta grave
Por a una imprecisión muy grave

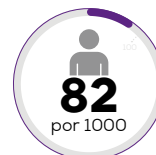
HEMORRAGIA GRAVE

Seguimiento: media 2 años

WARFARINA



DABIGATRÁN 150 GR



Diferencia: 1 más por 1000 pacientes
(IC 95% de 19 menos a 28 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 2428 pacientes en un estudio

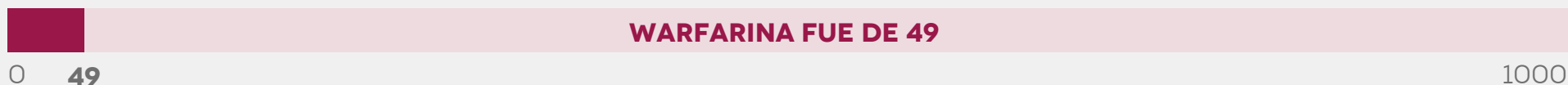


MUY BAJA

Debido al grave riesgo de sesgo
Debido a evidencia indirecta grave
Por a una imprecisión muy grave

NUEVO ICTUS

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE NUEVOS ICTUS AL TOMAR



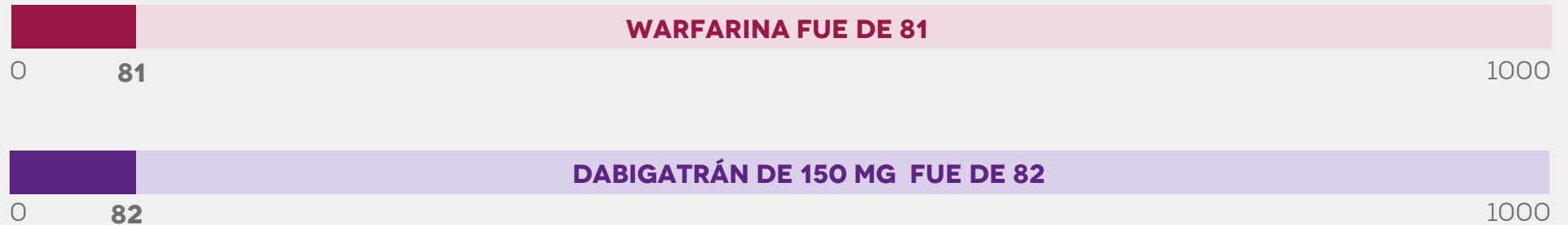
EN LA APARICIÓN DE UN NUEVO ICTUS SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 10 ICTUS MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON DABIGATRÁN DE 150 MG

En el mejor de los casos, se evitarían 23 ictus en 1000 pacientes tratados y en el peor de los casos se producirían 7 nuevos ictus más por 1000 pacientes tratados con dabigatrán de 150 mg frente a los tratados con warfarina



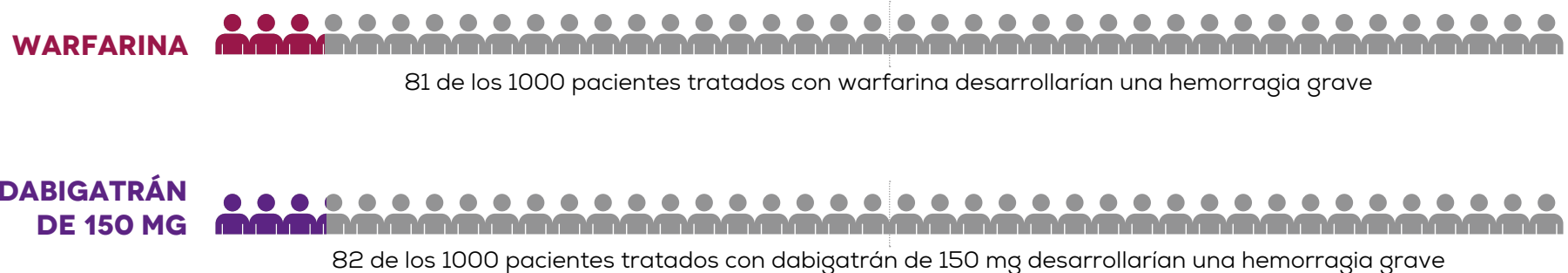
HEMORRAGIA GRAVE

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE HEMORRAGIA GRAVE AL TOMAR



EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIAS GRAVES SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 1 EPISODIO DE HEMORRAGIA GRAVE MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON DABIGATRÁN DE 150 MG FRENTE A TRATARLOS CON WARFARINA

En los pacientes tratados con dabigatrán 150 mg, en el mejor de los casos se evitarían 19 hemorragias graves en 1000 pacientes y en el peor de los casos se producirían 28 hemorragias graves por 1000 pacientes tratados



¿CUÁL ES LA PREGUNTA?

¿Podría utilizarse un medicamento llamado edoxabán para evitar la aparición de un nuevo ictus en pacientes adultos que lo sufrieron previamente y que tienen diagnosticada una arritmia llamada fibrilación auricular en lugar del tratamiento con warfarina?

BREVE RESUMEN DE LOS RESULTADOS ENCONTRADOS (EVIDENCIA) EN LAS PRINCIPALES VARIABLES IDENTIFICADAS

DESENLACES

NUEVO ICTUS

Seguimiento: media 2,8 años

EFECTO ABSOLUTO

WARFARINA



EDOxabÁN



Diferencia: 9 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 22 menos a 7 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 3967 pacientes en un estudio

CERTEZA EN LA EVIDENCIA



MUY BAJA

Debido al grave riesgo de sesgo
Por a una imprecisión muy grave

HEMORRAGIA GRAVE

Seguimiento: media 2,8 años

WARFARINA



EDOxabÁN



Diferencia: 13 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 27 menos a 7 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 3967 pacientes en un estudio

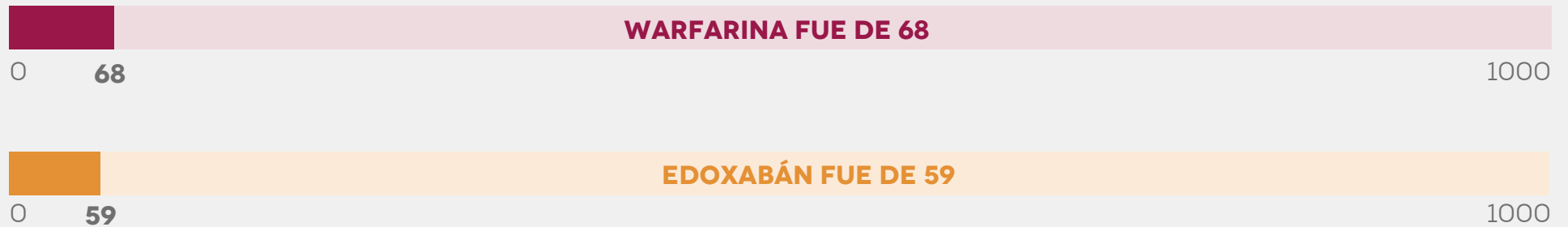


MUY BAJA

Debido al grave riesgo de sesgo
Por a una imprecisión muy grave

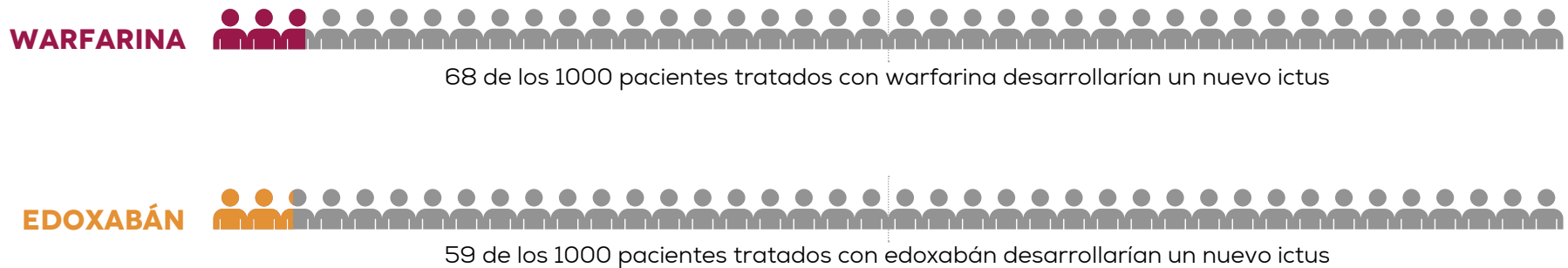
NUEVO ICTUS

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE NUEVOS ICTUS AL TOMAR



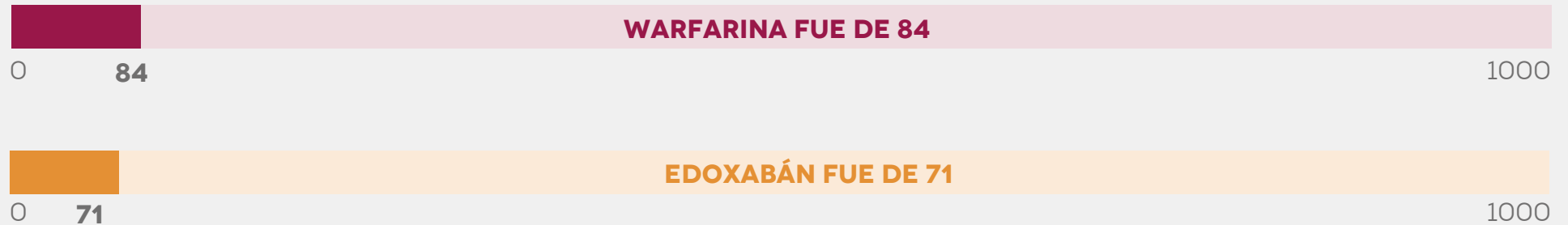
EN LA APARICIÓN DE UN NUEVO ICTUS SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 9 ICTUS MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON EDOXABÁN

En el mejor de los casos, se evitarían 22 ictus en 1000 pacientes tratados y en el peor de los casos se producirían 7 nuevos ictus más por 1000 pacientes tratados con edoxabán frente a los tratados con warfarina



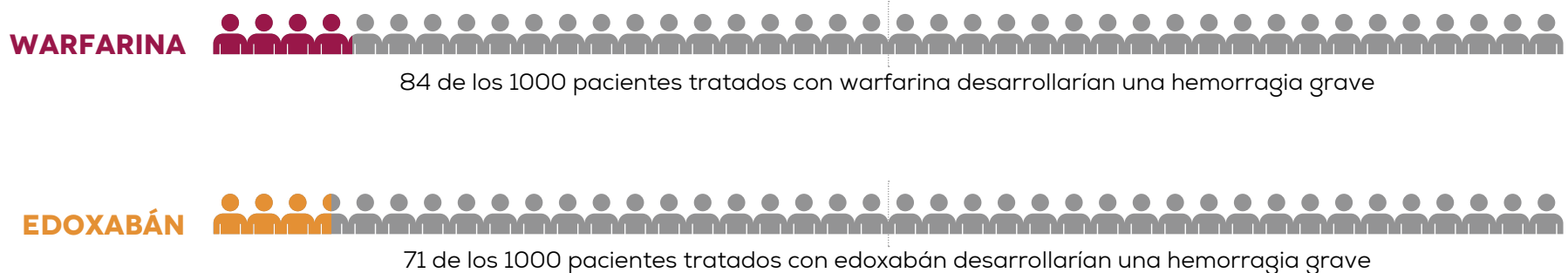
HEMORRAGIA GRAVE

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE HEMORRAGIA GRAVE AL TOMAR



EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIAS GRAVES SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 13 EPISODIOS DE HEMORRAGIAS GRAVES MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON EDOXABÁN FRENTE A TRATARLOS CON WARFARINA

En los pacientes tratados con edoxabán, en el mejor de los casos se evitarían 27 hemorragias graves en 1000 pacientes y en el peor de los casos se producirían 7 hemorragias graves por 1000 pacientes tratados



¿CUÁL ES LA PREGUNTA?

¿Podría utilizarse un medicamento llamado rivaroxabán para evitar la aparición de un nuevo ictus en pacientes adultos que lo sufrieron previamente y que tienen diagnosticada una arritmia llamada fibrilación auricular en lugar del tratamiento con warfarina?

BREVE RESUMEN DE LOS RESULTADOS ENCONTRADOS (EVIDENCIA) EN LAS PRINCIPALES VARIABLES IDENTIFICADAS

DESENLACES

NUEVO ICTUS

Seguimiento:
rango de 28 a 676 días

EFFECTO ABSOLUTO

WARFARINA

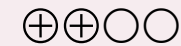


RIVAROXABÁN



Diferencia: 1 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 9 menos a 10 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 7663 pacientes de 2 estudios

CERTEZA EN LA EVIDENCIA



BAJA

Debido al grave riesgo de sesgo
Por grave imprecisión

HEMORRAGIA GRAVE

Seguimiento:
rango de 28 a 676 días

WARFARINA



RIVAROXABÁN



Diferencia: 1 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 9 menos a 10 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 7663 pacientes de 2 estudios

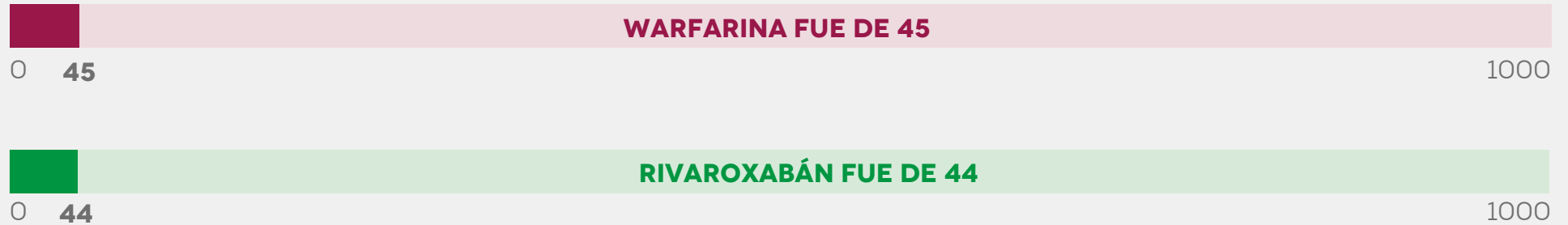


MUY BAJA

Debido al grave riesgo de sesgo
Debido a evidencia indirecta grave
Por grave imprecisión

NUEVO ICTUS

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE NUEVOS ICTUS AL TOMAR



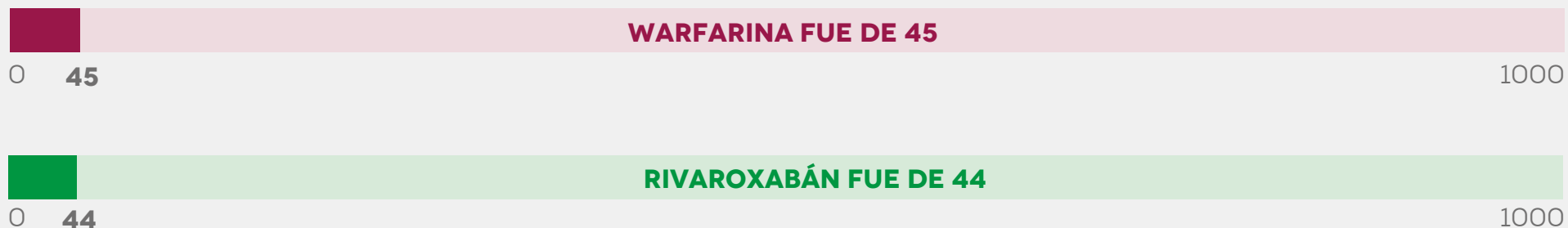
EN LA APARICIÓN DE UN NUEVO ICTUS SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 1 ICTUS MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON RIVAROXABÁN

En el mejor de los casos, se evitarían 9 ictus en 1000 pacientes tratados y en el peor de los casos se producirían 10 nuevos ictus más por 1000 pacientes tratados con rivaroxabán frente a los tratados con warfarina



HEMORRAGIA GRAVE

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE HEMORRAGIA GRAVE AL TOMAR



EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIAS GRAVES SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 1 EPISODIO DE HEMORRAGIA GRAVE MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON RIVAROXABÁN FRENTE A TRATARLOS CON WARFARINA

En los pacientes tratados con rivaroxabán en el mejor de los casos se evitarían 9 hemorragias graves en 1000 pacientes y en el peor de los casos se producirían 10 hemorragias graves por 1000 pacientes tratados

WARFARINA



45 de los 1000 pacientes tratados con warfarina desarrollarían una hemorragia grave

RIVAROXABÁN



44 de los 1000 pacientes tratados con rivaroxabán desarrollarían una hemorragia grave

¿CUÁL ES LA PREGUNTA?

En pacientes adultos con una enfermedad cardíaca llamada foramen oval permeable (FOP) que han sufrido previamente un ictus isquémico ¿podría utilizarse el cierre mediante cirugía más un tratamiento médico llamado antiplaquetario para evitar la aparición de un nuevo ictus o sería mejor tratarse con anticoagulación?

BREVE RESUMEN DE LOS RESULTADOS ENCONTRADOS (EVIDENCIA) EN LAS PRINCIPALES VARIABLES IDENTIFICADAS

DESENLACES

ICTUS ISQUÉMICO

Seguimiento: a 5,3 años

EFECTO ABSOLUTO

ANTICOAGULACIÓN



CIERRE DE FOP MÁS ANTIPLAQUETARIOS



Diferencia: 16 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 29 menos a 10 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 2000 pacientes en 5 estudios

CERTEZA EN LA EVIDENCIA



BAJA

Debido a una imprecisión muy grave

HEMORRAGIA GRAVE

Seguimiento: a 5,3 años

ANTICOAGULACIÓN



CIERRE DE FOP MÁS ANTIPLAQUETARIOS



Diferencia: 20 más por 1000 pacientes
(IC 95% de 27 menos a 2 menos por 1000 pacientes)
Basados en datos de 2000 pacientes en 5 estudios

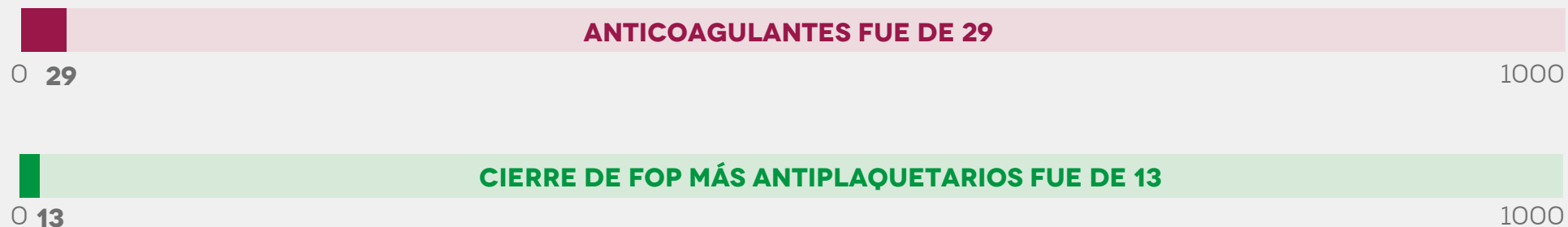


MODERADA

Por grave imprecisión

NUEVO ICTUS

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE NUEVOS ICTUS AL TOMAR



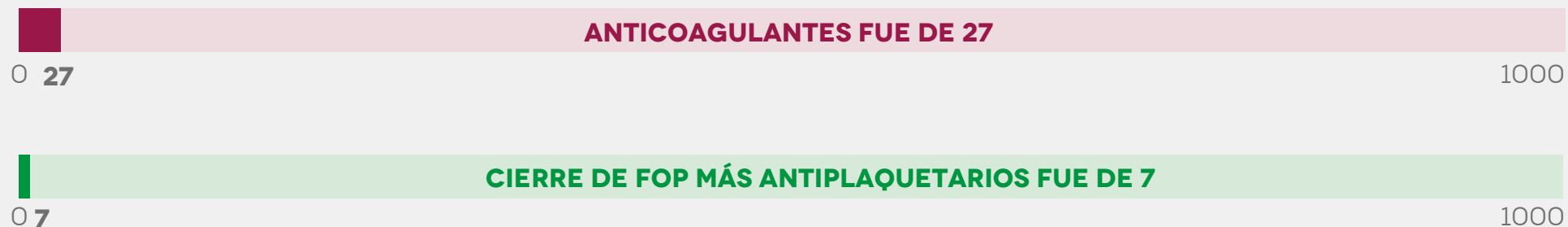
EN LA APARICIÓN DE UN NUEVO ICTUS SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 16 ICTUS MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON CIERRE DE FOP MÁS ANTIPLAQUETARIOS FRENTE A LOS TRATADOS CON ANTICOAGULANTES

En el mejor de los casos, se evitarían 29 ictus en 1000 pacientes tratados con cirugía más antiplaquetarios y en el peor de los casos se producirían 10 nuevos ictus por 1000 pacientes tratados con cirugía más antiplaquetarios frente a tratarlos con anticoagulantes



HEMORRAGIA GRAVE

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE HEMORRAGIA GRAVE AL TOMAR



EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIAS GRAVES SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 20 EPISODIOS DE HEMORRAGIAS GRAVES MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON CIERRE DE FOP MÁS ANTIPLAQUETARIOS FRENTE A TRATARLOS CON ANTICOAGULANTES

En el mejor de los casos, se evitarían 27 hemorragias graves en 1000 paciente tratados con cirugía más antiplaquetarios y en el peor de los casos se evitarían 2 hemorragias graves por 1000 pacientes tratados con cirugía más antiplaquetarios frente a tratarlos con anticoagulantes



¿CUÁL ES LA PREGUNTA?

En pacientes adultos con una enfermedad cardíaca llamada foramen oval permeable (FOP) que han sufrido previamente un ictus isquémico ¿podría utilizarse el cierre mediante cirugía más un tratamiento médico llamado antiplaquetario para evitar la aparición de un nuevo ictus o sería mejor tratar con antiplaquetarios solos?

BREVE RESUMEN DE LOS RESULTADOS ENCONTRADOS (EVIDENCIA) EN LAS PRINCIPALES VARIABLES IDENTIFICADAS

DESENLACES

ICTUS ISQUÉMICO

Seguimiento: a 3,8 años

EFECTO ABSOLUTO

ANTIPLAQUETARIOS

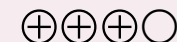


CIERRE DE FOP MÁS ANTIPLAQUETARIOS



Diferencia: 87 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 100 menos a 33 menos por 1000 pacientes)
Basados en datos de 2000 pacientes en 5 estudios

CERTEZA EN LA EVIDENCIA



MODERADA

Por grave imprecisión

HEMORRAGIA GRAVE

Seguimiento: a 3,8 años

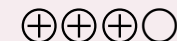
ANTIPLAQUETARIOS



CIERRE DE FOP MÁS ANTIPLAQUETARIOS



Diferencia: 7 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 14 menos a 1 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 2000 pacientes en 5 estudios

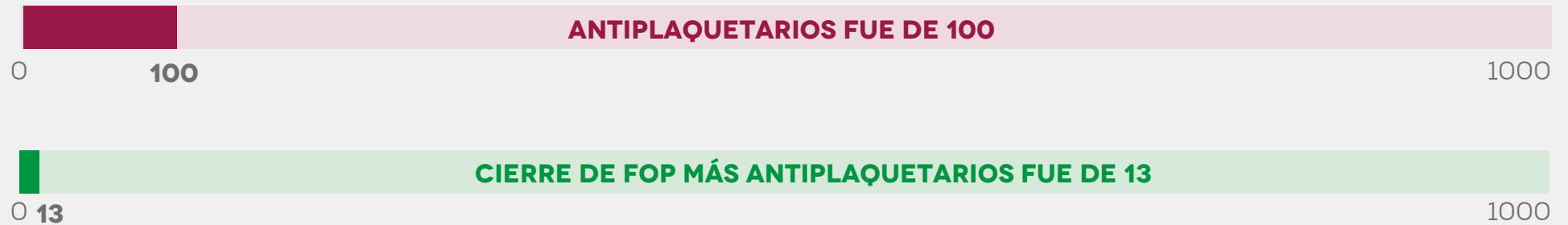


MODERADA

Por grave imprecisión

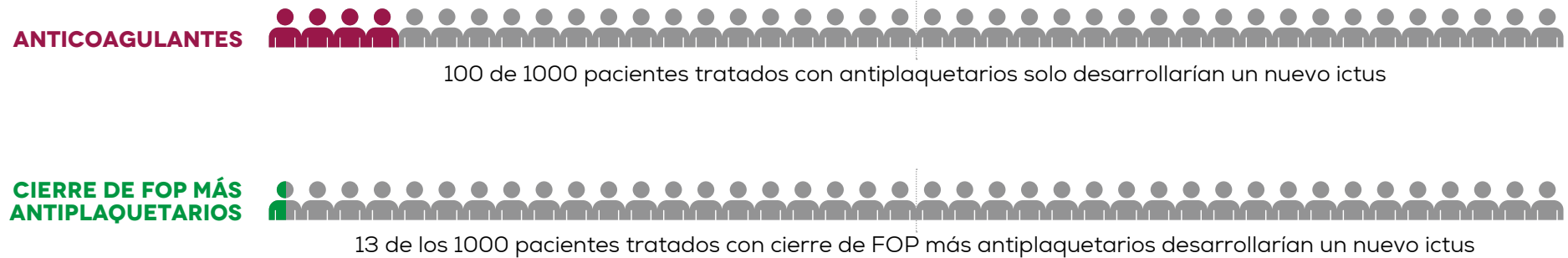
NUEVO ICTUS

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE NUEVOS ICTUS AL TOMAR



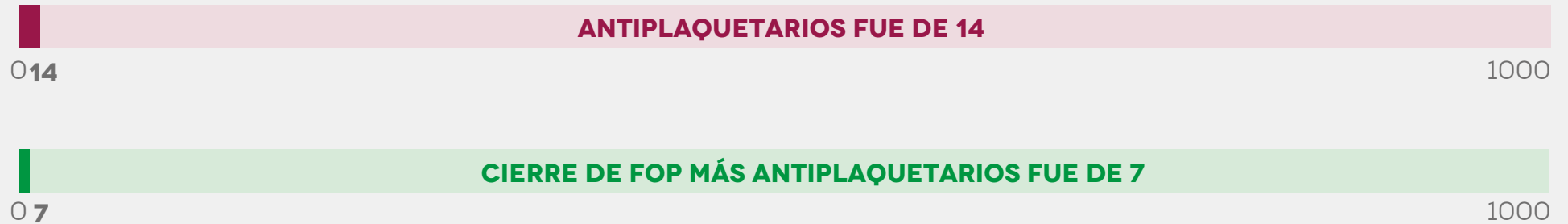
EN LA APARICIÓN DE NUEVO ICTUS SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 87 ICTUS MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON CIERRE DEL FOP MÁS ANTIPLAQUETARIOS FRENTE A TRATARLOS CON ANTIPLAQUETARIOS

En el mejor de los casos, se evitarían 100 ictus en 1000 pacientes tratados con cirugía más antiplaquetarios y en el peor de los casos se evitarían 33 nuevos ictus por 1000 pacientes tratados con cirugía más antiplaquetarios frente a tratarlos con antiplaquetarios



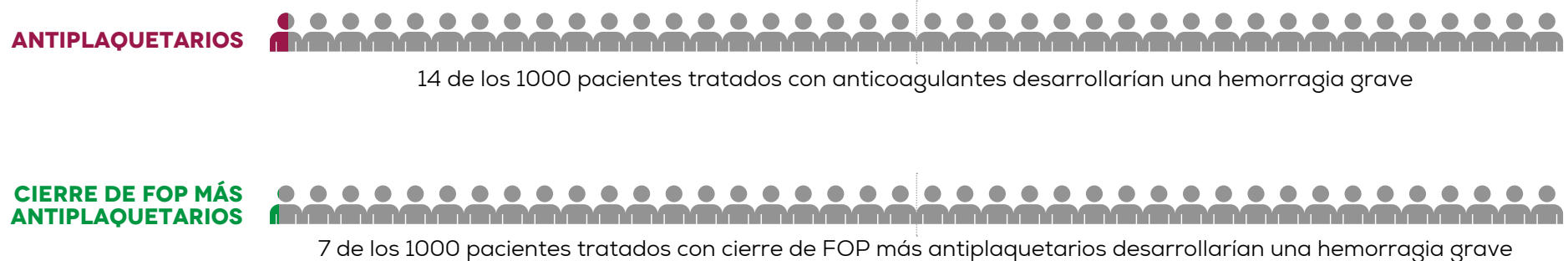
HEMORRAGIA GRAVE

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE HEMORRAGIA GRAVE AL TOMAR



EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIAS GRAVES SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 7 EPISODIOS DE HEMORRAGIAS GRAVES MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON CIERRE DEL FOP MÁS ANTIPLAQUETARIOS FRENTE A TRATARLOS CON ANTIPLAQUETARIOS

En el mejor de los casos, se evitarían 14 hemorragias en 1000 paciente tratados con cirugía más antiplaquetarios y en el peor de los casos se produciría 1 hemorragia más por 1000 pacientes tratados con cirugía más antiplaquetarios frente a tratarlos con antiplaquetarios



¿CUÁL ES LA PREGUNTA?

En pacientes adultos con una enfermedad cardíaca llamada foramen oval permeable (FOP) que han sufrido previamente un ictus isquémico ¿podría utilizarse un tratamiento médico llamado anticoagulación para evitar la aparición de un nuevo ictus o sería mejor tratar con un tratamiento médico llamado antiplaquetarios?

BREVE RESUMEN DE LOS RESULTADOS ENCONTRADOS (EVIDENCIA) EN LAS PRINCIPALES VARIABLES IDENTIFICADAS

DESENLACES

ICTUS ISQUÉMICO

Seguimiento: a 5,3 años

EFECTO ABSOLUTO

ANTIPLAQUETARIOS

ANTICOAGULANTES



Diferencia: 71 menos por 1000 pacientes
(IC 95% de 100 menos a 17 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 2000 pacientes en 5 estudios

CERTEZA EN LA EVIDENCIA



BAJA

Debido a una imprecisión muy grave

SANGRADO O HEMORRAGIA MAYOR

Seguimiento: a 3,2 años

ANTIPLAQUETARIOS

ANTICOAGULANTES



Diferencia: 12 más por 1000 pacientes
(IC 95% de 5 menos a 65 más por 1000 pacientes)
Basados en datos de 2000 pacientes en 5 estudios

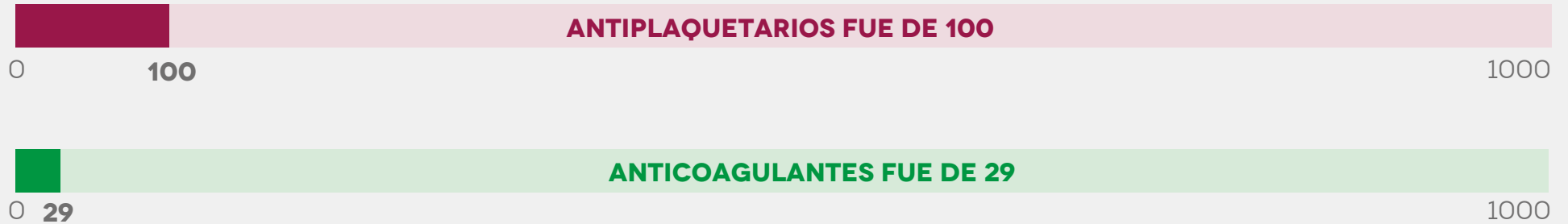


MODERADA

Por grave imprecisión

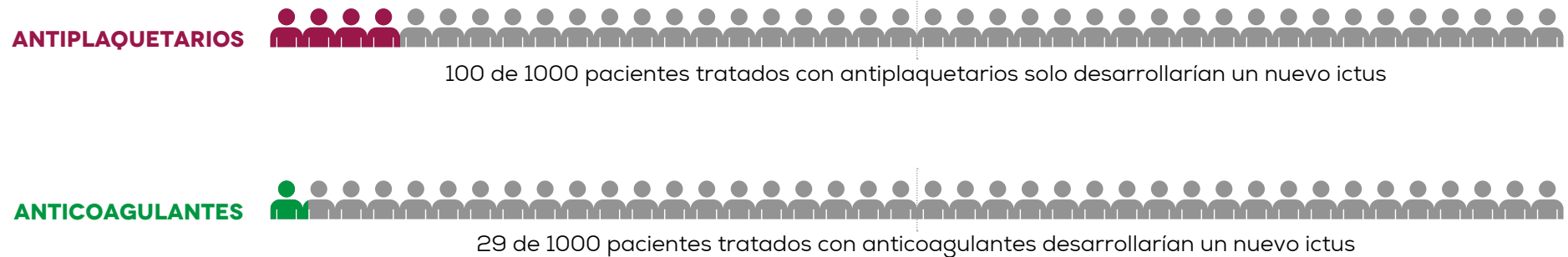
NUEVO ICTUS

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE NUEVOS ICTUS AL TOMAR



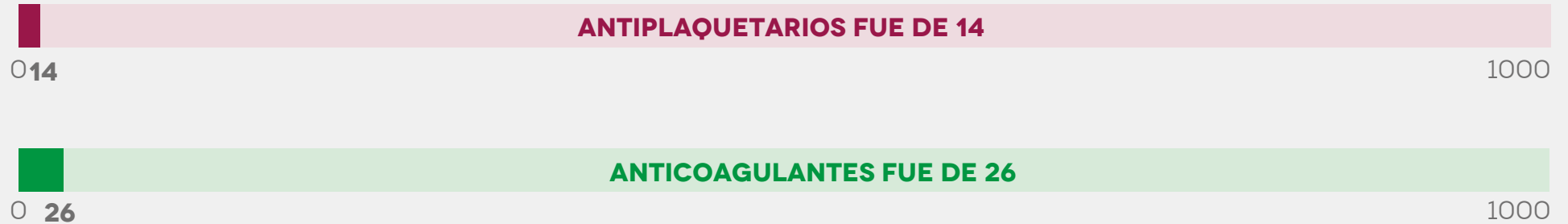
EN LA APARICIÓN DE NUEVO ICTUS SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 71 ICTUS MENOS POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON ANTIPLAQUETARIOS FRENTE A TRATARLOS CON ANTICOAGULANTES

En el mejor de los casos, se evitarían 100 ictus en 1000 pacientes tratados con antiplaquetarios y en el peor de los casos se producirían 17 nuevos ictus por 1000 pacientes tratados con anticoagulantes



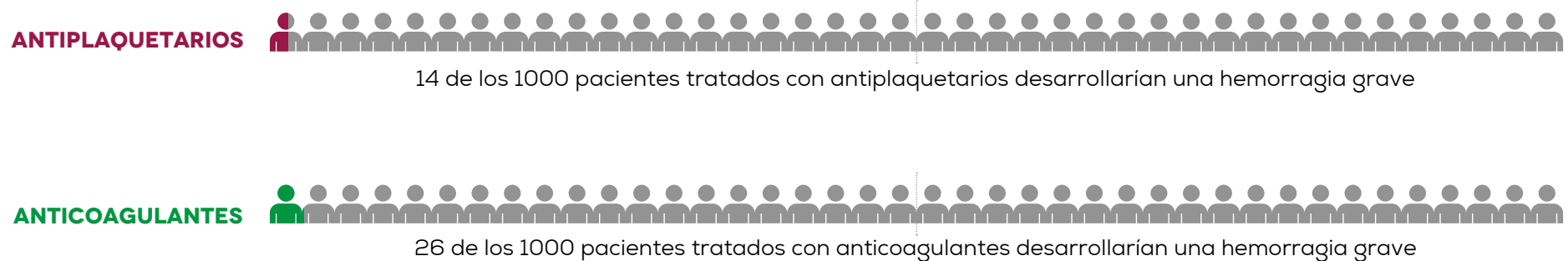
HEMORRAGIA GRAVE

EL VALOR MEDIO DE APARICIÓN DE HEMORRAGIA GRAVE AL TOMAR



EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIAS GRAVES SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA DE 12 EPISODIOS MÁS DE HEMORRAGIAS GRAVES POR CADA 1000 PACIENTES TRATADOS CON ANTICOAGULANTES FRENTE A TRATAR CON ANTIPLAQUETARIOS

En el mejor de los casos, se evitarían 5 hemorragias en 1000 paciente tratados con antiplaquetarios y en el peor de los casos se producirían 65 hemorragias más por 1000 pacientes tratados con anticoagulantes frente a tratarlos con antiplaquetarios



Anexo 2: Glosario, acrónimos y abreviaturas

ABVD	Actividades básicas de la vida diaria.
ACO	Anticoagulantes orales.
ACOD	Anticoagulantes orales directos.
ADP	<i>Adenosine-diphosphate.</i>
AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II.</i>
AIT	Ataque isquémico transitorio.
AHA ASA	<i>American Heart Association/American Stroke Association.</i>
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality.</i>
AVK	Anticoagulantes orales antivitamina K.
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad.
CI	Intervalo de confianza.
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
CRD	<i>Centre for Reviews and Disseminations.</i>
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud.
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects.</i>
DDD	Dosis diaria definida.
EACTS	<i>European Association for Cardio Thoracic Surgery.</i>
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados.
ECV	Enfermedades cardiovasculares.
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association.</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology.</i>
ESO	<i>European Stroke Organisation.</i>
EiD	Del inglés <i>Evidence to Decision</i> (marco GRADE de la evidencia a la recomendación).
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
FA	Fibrilación auricular.
FANV	Fibrilación Auricular No Valvular.
FO	Foramen Oval.
FOP	Foramen Oval Permeable.
GBD	<i>Global Burden of Disease.</i>
GEG	Grupo elaborador de la Guía de Práctica Clínica.
GI	Grupos de interés.

GIN	<i>Guideline International Network.</i>
GPC	Guía de Práctica Clínica.
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.</i>
HATDC	Herramienta de Ayuda a la Toma de Decisiones Compartida.
HIC	Hemorragia intracraneal.
HR	<i>Hazard Ratio.</i>
HTA	Hipertensión arterial.
IC	Intervalo de confianza.
ICSI	<i>Institute for Clinical Systems Improvement.</i>
INR	Índice Internacional Normalizado.
MG	miligramos.
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database.</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence.</i>
NPR	<i>National Patient Register.</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OR	<i>Odds Ratio</i> o Razón de momios.
RA	Riesgo absoluto.
REDETS	Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
RR	Razón de riesgo.
RRA	Reducción del riesgo absoluto.
RS	Revisión sistemática.
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network.</i>
SNS	Sistema Nacional de Salud.
WOS	<i>Web of Science.</i>

Bibliografía

1. The Global Health Observatory (GHO). Global Health Estimates: life expectancy and leading causes of death and disability [Online]. [s.l]: World Health Organization; 2021 [consultado 04 feb 2021]. URL: <https://www.who.int/data/stories/leading-causes-of-death-and-disability-2000-2019-a-visual-summary>
2. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet* [Online]. 2020 [citado mayo 2021];396(10244):129-42. URL: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
3. Huang HP, Lin WH, Chen SG, Chen LZ, Chen MY, Che CH. Comparative Efficacy and Safety of Nine Anti-Platelet Therapies for Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Mixed Treatment Comparisons. *Mol Neurobiol* [Online]. 2017 Mar [citado junio 2021];54(2):1456-66. URL: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9739-z>
4. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Online]. 2012 [citado junio 2021];141(2 Suppl):e1S-e23S. URL: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2290>
5. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* [Online]. 2018 [citado junio 2021];154(5):1121-201. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.040>
6. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* [Online]. 2021 Oct [citado dic 2021];20(10):795-820. URL: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
7. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull World Health Organ* [Online]. 2016 Sep [citado junio 2021];94(9):634-634A. URL: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.181636>
8. Rücker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, Weingärtner M, Hess M, Sedlak C, et al. Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke* [Online]. 2020 Sep [citado dic 2021];51(9):2778-85. URL: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029972>
9. Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, Bhalla A, Douiri A. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Base Cohort Study. *Stroke*. 2020 Aug [citado dic 2021];51(8):2435-44. URL: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028992>
10. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, Paciaroni M, Wilson D, Cappellari M, et al. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Neurol* [Online]. 2020 Feb [citado junio 2021];87(5):677-87. URL: <https://doi.org/10.1002/ana.25700>

11. Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2008. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2006/15.
12. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud [Online]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2009 [citado mayo 2021]. URL: www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf
13. Salvat-Plana M, Abilleira S, Grupo de Calidad de la Atención al Ictus de Cataluña, Baleares y Aragón. Desarrollo de un conjunto básico de indicadores de calidad de la atención del paciente con ictus a partir del consenso de expertos [Online]. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut; 2011 [citado junio 2021]. (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AIAQS núm. 2009/06). URL: https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2011/pdf/indicadores_calidad_ictus_pcsns09_aiaqs2011.pdf
14. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Online]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [citado junio 2021]. URL: http://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual_gpc_completo.pdf
15. Rico R, Aldasoro E, Salcedo F, Calvo M, Barandiaran M, López de Argumedo M, et al. Guías de Práctica Clínica libres de sesgos de género. Vitoria-Gasteiz: Gobierno Vasco, Departamento de Salud; 2013.
16. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* [Online]. 2016 Sep [citado junio 2021];354:i4852. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4852>. Erratum for: *BMJ*. 2016 Mar;352:i1152
17. Piggott T, Brozek J, Nowak A, Dietl H, Dietl B, Saz-Parkinson Z, et al. Using GRADE evidence to decision frameworks to choose from multiple interventions. *J Clin Epidemiol* [Online]. 2021 Feb [citado junio 2021];130:117-24. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.016>
18. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. Marcos GRADE de la evidencia a la decisión (EtD): un enfoque sistemático y transparente para tomar decisiones sanitarias bien informadas. 1: Introducción. *Gac Sanit* [online]. 2018 [citado mayo 2021];32(2):166. URL: <https://doi.org/10.1016%2Fj.gaceta.2017.02.010>
19. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University; 2020 [citado junio 2021]. URL: <https://grade.pro.org>

20. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* [Online]. 2012 [citado mayo 2021];22(21):2719-49. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
21. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* [Online]. 2001 Mar [citado junio 2021];32(3):803-8. URL: <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.3.803>
22. Koton S, Tsabari R, Molshazki N, Kushnir M, Shaien R, Eilam A, et al. Burden and outcome of prevalent ischemic brain disease in a national acute stroke registry. *Stroke* [Online]. 2013 Dec [citado junio 2021];44(12):3293-7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002174>
23. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* [Online]. 2015 [citado mayo 2021];11:437-50. URL: <https://doi.org/10.2147/vhrm.s63791>
24. van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, et al. Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation – Synthesis [Online]. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016 [citado junio 2021]. (KCE Reports. Health Technology Assessment HTA; 279Cs). . URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_279C_Novel_Anticoagulants_Synthese.pdf
25. Pinyol C, Cepeda JM, Roldan I, Roldan V, Jiménez S, González P, et al. A systematic literature review on the cost-effectiveness of apixaban for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Cardiol Ther* [Online]. 2016 [citado junio 2021];5:171-86. URL: <https://doi.org/10.1007/s40119-016-0066-2>
26. Barón-Esquivias G, Escolar Albadalejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolas L, Canal Fontcuberta C, Salas-Casado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol* [online]. 2015 [citado mayo 2021];68(8):680-90. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.08.010>
27. Escolar-Albadalejo G, Barón-Esquivias G, Zamorano JL, Betegón-Nicolás L, Canal Fontcuberta C, Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-utilidad de apixabán frente al ácido acetilsalicílico en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Aten Primaria* [Online]. 2016 [citado mayo 2021];48(6):394-405. URL: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.04.012>
28. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular [Online]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 21 nov 2016 [citado junio 2021]. URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>

29. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsivgoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc* [Online]. 2017 Nov [citado junio 2021];6(12):e007034. URL: <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007034>
30. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* [Online]. 2012 Jun [citado mayo 2021];11(6):503-11. URL: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70092-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70092-3). Erratum in: *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1021.
31. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Online]. 2011 Sep [citado mayo 2021];365(11):981-92. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1107039>
32. Åsberg S, Eriksson M, Henriksson KM, Terént A. Reduced risk of death with warfarin - results of an observational nationwide study of 20 442 patients with atrial fibrillation and ischaemic stroke. *Int J Stroke* [online]. 2013 [citado mayo 2021];8(8):689-95. URL: <https://doi.org/10.1111%2Fj.1747-4949.2012.00855.x>
33. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H. Secondary Prevention of Stroke with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Online]. 2016 [citado junio 2021];25(3):585-99. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.020>
34. Xian Y, Wu J, O'Brien EC, Fonarow GC, Olson DWM, Schwamm L, et al. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *BMJ* [Online]. 2015 [citado junio 2021];351:h3786. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3786>
35. Luger S, Hohmann C, Niemann D, Kraft P, Gunreben I, Neumann-Haefelin T, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention - impact of the novel oral anticoagulants. *Patient Prefer Adherence* [Online]. 2015 [citado junio 2021];9:1695-705. URL: <https://doi.org/10.2147/ppa.s88994>
36. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Online]. 2018 Mar [citado junio 2021];49(3):e46-e110. URL: <https://doi.org/10.1161/str.000000000000158>. Erratum in: *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e138. Erratum in: *Stroke*. 2018 Apr 18; 49(6):e233-4.
37. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Online]. 2016 [citado junio 2021];37(38):2893-962. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

38. Wein T, Lindsay MP, Côté R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke* [Online]. 2018 [citado junio 2021];13(4):420-43. URL: <https://doi.org/10.1177/1747493017743062>
39. Vanacker P, Standaert D, Libbrecht N, Vansteenkiste I, Bernard D, Yperzeele L, et al. An individualized coaching program for patients with acute ischemic stroke: Feasibility study. *Clin Neurol Neurosurg* [Online]. 2017 [citado junio 2021];154:89-93. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.01.017>
40. Bonet Pla A, Gosalbes Sóler V, Ridao-López M, Navarro Pérez J, Navarro Cubells B, Peiró S. Dabigatrán versus acenocumarol para la prevención del ictus en la fibrilación atrial: análisis de impacto presupuestario en un departamento sanitario. *Rev Esp Salud Pública* [Online]. 2013 Jul-Aug [citado mayo 2021];87(4):331-42. URL: <https://doi.org/10.4321/s1135-57272013000400004>
41. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol* [Online]. 2012 [citado mayo 2021];65(10):901-10. URL: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.06.006>
42. Carles M, Brosa M, Souto JC, Garcia-Alamino JM, Guyatt G, Alonso-Coello P. Cost-effectiveness analysis of dabigatran and anticoagulation monitoring strategies of vitamin K antagonist. *BMC Health Serv Res* [Online]. 2015 Jul [citado mayo 2021];15:289. URL: <https://doi.org/10.1186/s12913-015-0934-9>
43. Monreal-Bosch M, Soulard S, Crespo C, Brand S, Kansal A. Comparación del coste-utilidad de los anticoagulantes orales de acción directa en la prevención de ictus en la fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Neurol*. 2017;64(6):247-56.
44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Online]. 2009 [citado mayo 2021];361(12):1139-51. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561>
45. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* [Online]. 2010 Dec [citado mayo 2021];9(12):1157-63. URL: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70274-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70274-x). Erratum in: *Lancet Neurol*. 2011 Jan;10(1):27.
46. Oyagüez I, Suárez C, López-Sendón JL, González-Juanatey JR, de Andrés-Nogales F, Suárez J, Polanco C, Soto J. Cost-Effectiveness Analysis of Apixaban Versus Edoxaban in Patients with Atrial Fibrillation for Stroke Prevention. *Pharmacoecoon Open*. 2020 Sep;4(3):485-497. doi: 10.1007/s41669-019-00186-7.
47. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, et al. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke* [Online]. 2016 Aug [citado junio 2021];47(8):2075-82. URL: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013540>

48. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* [Online]. 2012 Apr [citado junio 2021];11(4):315-22. URL: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70042-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70042-X)
49. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, et al. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Online]. 2017 Oct [citado junio 2021];74(10):1206-15. URL: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2161>
50. Uchiyama S, Atarashi H, Inoue H, Kitazono T, Yamashita T, Shimizu W, et al. Primary and secondary prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: Sub-analysis of the EXPAND Study. *Heart Vessels* [Online]. 2019 Jan [citado junio 2021];34(1):141-50. URL: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s00380-018-1219-0>
51. Hong KS, Lee SH, Kim EG, Cho KH, Chang DI, Rha JH, et al. Recurrent Ischemic Lesions After Acute Atherothrombotic Stroke: Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone. *Stroke* [Online]. 2016 [citado junio 2021];47:2323-30. URL: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.012293>
52. Lasek-Bal A, Urbanek T, Puz P, Piekarski M. Rivaroxaban in secondary cardiogenic stroke prevention: two-year single-centre experience based on follow-up of 209 patients. *Kardiol Pol* [Online]. 2016 [citado junio 2021];74(5):418-24. URL: <https://doi.org/10.5603/kp.a2015.0207>
53. Canal Fontcuberta C, Betegón Nicolás L, Escolar Albadalejo C, De Salas-Cansado M, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Análisis de coste-efectividad de apixabán frente a rivaroxabán en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *PharmacoEcon Span Res Artic*. 2015;12(3):93-103. <https://doi.org/10.1007/s40277-015-0041-7>
54. West A, Cox M, Zimmer LO, Fedder W, Weber C, Drew L, et al. An evaluation of stroke education in AVAIL registry hospitals. *J Neurosci Nurs* [Online]. 2012 [citado junio 2021];44(3):115-23. URL: <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182510657>
55. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Online]. 2014 [citado junio 2021];45:2160-236. URL: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>
56. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Online]. 2021 Jul [citado dic 2021];52:e364-e467. URL: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>. Erratum in: *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e483-4.

57. Kotalczyk A, Lip GY, Calkins H. The 2020 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* [Online]. 2021 Jul [citado dic 2021];10(2):65-7. URL: <https://doi.org/10.15420/aer.2021.07>
58. Mir H, Siemieniuk RAC, Cruz Ge L, Foroutan F, Fralick M, Syed T, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open* [Online]. 2018 Jul [citado junio 2021];8(7):e023761. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023761>. Erratum in: *BMJ Open*. 2018 Aug 17;8(8):e023761corr1.
59. Messé S, Gronseth G, Kizer J, Homma S, Rosterman L, Carroll Ishida J, et al. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention. Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Online]. 2020 [citado junio 2021];94(20):876-85. URL: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009443>
60. Madhkour R, Meier B. PFO and Cryptogenic Stroke: When Should It Be Closed? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Online]. 2019 [citado junio 2021];72(5):369-72. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.11.004>
61. Serena J, Dávalos A. [Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: where to go from here]. *Rev Esp Cardiol* [Online]. 2003 Jul [citado junio 2021];56(7):649-51. URL: [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(03\)76933-4](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(03)76933-4)
62. Kasner S, Rhodes J, Iversen H, Nielsen-Kudsk J, Settergren M, Sjöstrand C, et al. Five-Year Outcomes of PFO Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* [Online]. 2021 [citado junio 2021];384:970-1. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmc2033779>
63. Ceresetto JM. Anticoagulación en Pacientes con Foramen Oval Permeable. *Rev Argentina hematol*. 2007; Supl I: 6-11.
64. Alonso-Coello P, Montori VM, Díaz MG, Devereaux PJ, Mas G, Diez AI, et al. Values and preferences for oral antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation: Physician and patient perspectives. *Health Expectations* [online]. 2015 [citado mayo 2021];18(6):2318-27. URL: <https://doi.org/10.1111/hex.12201>
65. Han HC, Ha FJ, Teh AW, Calafiore P, Jones EF, Johns J, et al. Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc* [Online]. 2018 [citado junio 2021];7(23):e010584. URL: <https://doi.org/10.1161/jaha.118.010584>
66. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Online]. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71. URL: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>. Erratum in: *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e228. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):e784.

67. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Online]. 2013 Nov [citado mayo 2021];369(22):2093-104. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310907>
68. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Online]. 2011 Sep [citado junio 2021];365(10):883-91. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009638>
69. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Online]. 2018 Feb [citado mayo 2021];71(2):110. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.12.013>
70. Poli D, Antonucci E, Pengo V, Migliaccio L, Testa S, Lodigiani C, et al. Mechanical prosthetic heart valves: Quality of anticoagulation and thromboembolic risk. The observational multicenter PLECTRUM study. *Int J Cardiol* [Online]. 2018 [citado junio 2021];267:68-73. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.042>
71. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* [Online]. 2013 Sep [citado mayo 2021];369(13):1206-14. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1300615>
72. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* [Online]. 2010 Mar [citado junio 2021];159(3):331-9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.035>. Erratum in: *Am Heart J*. 2010 Jun;159(6):1162.
73. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation- thrombolysis in myocardial infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* [Online]. 2010 Oct [citado junio 2021];160(4):635-41. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.042>
74. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* [Online]. 2019 [citado junio 2021];393(10191):2613-23. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30840-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30840-2)
75. Perry LA, Berge E, Bowditch J, Forfang E, Rønning OM, Hankey GJ, et al. Antithrombotic treatment after stroke due to intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* [Online]. 2017 [citado junio 2021];5:CD012144. URL: www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012144.pub2/epdf/full
76. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Online]. 2015 [citado junio 2021];46(7):2032-60. URL: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>

77. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* [Online]. 2017 [citado junio 2021];48:1594-600. URL: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016327>
78. Diener H-C, Hankey GJ, Easton JD, Lip GYH, Hart RG, Caso V. Non-vitamin K oral anticoagulants for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Hear J Suppl* [Online]. 2020 Sep [citado mayo 2021];22(Suppl_1):I13-21. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa104>
79. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Ministerio de Sanidad, y Política Social; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02.



MINISTERIO
DE SANIDAD