

Material Metodológico de la 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
Fundación 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.



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS

guiasalud.es

Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fundación Progreso y Salud

Índice

1. Introducción	7
2. Metodología de elaboración	9
2.1. Fases de desarrollo	9
2.1.1. Constitución del grupo elaborador	9
2.1.2. Formulación y priorización de las preguntas	10
2.1.3. Priorización de preguntas con información sobre recursos y costes	12
2.1.4. Definición y valoración de los desenlaces críticos	12
2.1.5. Búsqueda y revisión de la literatura	13
2.1.6. Selección, evaluación y síntesis de la evidencia	15
2.1.7. Formulación de las recomendaciones.....	16
2.1.8. Colaboración experta.....	17
2.1.9. Revisión externa	17
2.1.10. Exposición pública.....	17
2.1.11. Plan de actualización	18
3. Material metodológico.....	19
Pregunta clínica nº 1	19
Pregunta de investigación formato PICO	20
Búsqueda de la evidencia y selección de estudios.....	20
Estrategias de búsqueda	23
Evidencia	30
Pregunta clínica nº 2	127
Pregunta de investigación formato PICO	128
Búsqueda de la evidencia y selección de estudios.....	128
Estrategias de búsqueda	131
Evidencia	136
Pregunta clínica nº 3	177
Pregunta de investigación formato PICO	178
Búsqueda de la evidencia y selección de estudios.....	178
Estrategias de búsqueda	181
Pregunta clínica nº 4	215
Pregunta de investigación formato PICO	215
Búsqueda de la evidencia y selección de estudios.....	216
Estrategias de búsqueda	218

4. Bibliografía.....	222
5. Anexos	223
Plantilla para registrar la priorización de preguntas clínicas para su actualización	223
Preguntas clínicas con menos necesidad de priorización.....	229
Preguntas clínicas vigentes	233
Nuevas preguntas clínicas	235
Preguntas clínicas retiradas	236
Estrategia de búsqueda bibliográfica realizada para la priorización.....	237
Bibliografía utilizada en la priorización de preguntas clínicas	239

1. Introducción

En este documento se presenta el material metodológico de la Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre prevención secundaria de ictus en adultos.

Para el desarrollo de la GPC se siguieron las indicaciones recogidas en el Manual de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud publicado en el año 2016¹.

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 de ictus en adultos aunque para esta actualización únicamente se incluyeron las preguntas correspondientes a la prevención secundaria.

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>

En la pregunta clínica nº 4 no fue posible elaborar perfiles y marcos GRADE, debido a la falta de evidencia. En este caso se incluyó toda la información metodológica disponible, como la pregunta de investigación propuesta, su transformación en formato PICO, la estrategia de búsqueda elaborada y la búsqueda y selección de estudios realizada.

2. Metodología de elaboración

2.1. Fases de desarrollo

Se han desarrollado y planteando 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 plan de actualización.

2.1.1. 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 la asociación sobre ictus registrada en la Escuela de Pacientes (<https://escueladepacientes.es/>).

Todos los miembros del GEG cumplimentaron la declaración de intereses así como el compromiso de confidencialidad.

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

D. Gonzalo Barón Esquivias. Médico especialista en Cardiología.

D.^a Ana M.^a Carlos Gil. Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Coordinación Metodológica de la Guía.

D. José Luis Castro Campos. Jefe de Gabinete. Farmacéutico.

D. Luis Castilla Guerra. Médico especialista en Medicina Interna. Coordinador clínico de la Guía.

D. Raúl García Estepa. Farmacéutico.

D.^a Rebeca Isabel Gómez. Documentalista.

D. Sergio Márquez Peláez. Economista

D. Juan Máximo Molina Linde. Psicólogo.

D. Francisco Moniche Álvarez. Médico especialista en Neurología. Unidad de Ictus. Coordinador clínico de la Guía.

D.^a Francisca Pérez Fuentes. Médica especialista en Medicina de Familia.

D. Manuel Rodríguez Yáñez. Médico especialista en Neurología. Unidad de Ictus.

D.^a Trinidad Sabalet Moya. Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Coordinación Metodológica.

D. José Manuel Santos Lozano. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

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 fuera posible, siendo de especial interés tanto en la introducción como en la elaboración de los resultados (Marcos ETD). Para incluir dicha perspectiva se contó en la elaboración de la guía con el documento realizado por Rico *et al.* 2013².

2.1.2. Formulación y priorización de las preguntas

El método propuesto para la formulación y priorización de las preguntas clínicas para incluir en la GPC utilizó los criterios propuestos por el Manual de Elaboración de GPC¹ publicado en el año 2016. Se consideró la Guía de prevención de Ictus, publicada en 2008 (Grupo de trabajo de la guía de prevención de ictus, 2008) como punto de partida para la actualización³. 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 que determinaron la factibilidad, o posibilidad de llevar a cabo la actualización.
- 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 (cálculo de la dimensión) y las necesidades de actualización de las preguntas, ya sea por presentar nueva evidencia o por necesidad de revisión o actualización. Para sintetizar esta información se utilizó la plantilla elaborada por GuíaSalud (Anexo 1). 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)*⁴. 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 recogieron propuestas, áreas de mejora, lagunas de conocimiento, etc. Tras analizar la información obtenida en la reunión, se elaboró una propuesta que se presentó en una reunión presencial 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. La información facilitada en la reunión fue una breve descripción que incluyó el contexto de desarrollo del proyecto, el alcance y objetivos, la metodología de trabajo propuesta, el cronograma de partida, un análisis de las preguntas incluidas en la Guía para valoración por el GEG en relación a su posible actualización y una píldora formativa GRADE enfocada al GEG.

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 5 que se consideraron de 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 apartado 3, correspondiente al Material Metodológico, 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, es posible solicitar ampliación o detalles concretos sobre estos aspectos.

2.1.3. 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 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.

2.1.4. 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 hasta la publicación de esta GPC por 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).

2.1.5. Búsqueda y revisión de la literatura

Para la búsqueda de la evidencia científica disponible para la formulación y mapeo de preguntas clínicas (descritas anteriormente en el apartado 2.1.2) 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 propondría 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 propondría 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 encaminadas 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 5 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 diciembre 2020-febrero 2021.

En el apartado 3 (material metodológico) se incluye información sobre las estrategias de búsqueda y las actualizaciones realizadas. En www.guiasalud.es, está disponible la información detallada del proceso metodológico de la GPC.

2.1.6. 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://gradepro.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.

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 GRADE⁵. Este criterio se valoró desde el aspecto teórico y el estadístico, haciendo especial hincapié en los criterios de inclusión de los participantes de los ensayos clínicos (población), optándose por no realizar las comparaciones debido a las diferencias entre las poblaciones estudiadas.

Además, la coordinación metodológica consideró la perspectiva de género (enfoque libre de sesgos) para la elaboración de resultados por lo que se propuso identificar resultados por género y analizar los estudios incluidos desde dicha perspectiva siempre que fuera posible² aunque la ausencia de datos de los estudios primarios dificultó su realización.

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

2.1.7. 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://gradepro.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/riesgo⁶.

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 futuras* de la Guía.

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.

2.1.8. Colaboración experta

Se contó con la colaboración experta de Eduardo Martínez Vila en la formulación y priorización de preguntas clínicas así como en la identificación de variables o desenlaces de resultado.

Durante el desarrollo y elaboración de la Guía se contó además con la colaboración como revisores, asesores y auditores de la primera comparación con dos investigadores del Centro Cochrane Iberoamericano (Pablo Alonso Coello y Carlos Canelo Aybar).

Asimismo, la GPC contó con la revisión, supervisión y asesoría de GuíaSalud durante todo el desarrollo de la misma, concretamente con Patricia Gavín Benavent. Además, la GPC contó con la revisión apoyo en el desarrollo de documentos para pacientes de dos expertas en documentos para pacientes, Lucía Prieto Remón y María José Vicente Edo.

2.1.9. 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.

2.1.10. 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.

2.1.11. 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 la publicación de la GPC. 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 de la GPC sobre prevención secundaria de ictus. Actualización*.

3. Material metodológico

A continuación se detalla cada pregunta y subpreguntas de la guía (formato PICO), fuentes consultadas, filtrado de referencias localizadas, rango de búsquedas y actualizaciones, criterios de inclusión y exclusión y estrategias de búsqueda, perfiles y marcos EtD.

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 incluye **5 subpreguntas** o comparaciones, son las siguientes:

- 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 de investigación formato PICO

Descripción	Alcance
Población	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular, paroxística, persistente o permanente y antecedentes de al menos un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio
Intervención	Tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante)
Comparación	Cualquiera
Resultados	<i>Eficacia, efectividad y seguridad</i> Resultados considerados clave: nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa cardiovascular, embolismo sistémico; eventos tromboembólicos; eventos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, angina inestable); eventos vasculares, nuevo AIT; hemorragia grave; tiempo hasta un nuevo ictus, infarto o complicación grave; recurrencia vascular (ictus, embolismo arterial, embolismo pulmonar, rotura o disección de aneurisma de aorta), insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, satisfacción del paciente; adherencia al tratamiento y limitaciones en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) Resultados considerados importantes: hemorragia leve de repetición, reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); medicación: comodidad, efectos adversos leves relacionados con la administración del tratamiento (comodidad, pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo), tiempo de estancia hospitalaria; calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de evaluación, estudios primarios (ensayos clínicos y estudios observacionales)

Búsqueda de la evidencia y selección de estudios

Fuentes consultadas

Bases de datos	Resultados
MEDLINE	269
EMBASE	166
WOS	148
COCHRANE	6
CLINICAL TRIALS	50
DUPLICADOS	1
Total (sin duplicados)	638
SELECCIONADOS (primer cribado)	29
Total SELECCIONADOS	7

Estas fuentes fueron consultadas de forme periódica, siendo la última actualización **en noviembre del 2020**.

Además de las bases y fuentes antes mencionadas, se exploraron otras bases de datos con el objetivo de localizar literatura con enfoque cualitativo y centrada en la evaluación de variables identificadas como críticas o importantes para los pacientes. El resultado de dicha exploración se muestra a continuación.

Otras fuentes consultadas

Bases de datos	Resultados
IBECS, LILACS, CUMED, Sec. Est. Saúde SP, MedCarib Literatura en Ciencias de la Salud de Caribe, BDENF - Enfermería javascript: remove_filter('db_bdenf') literatura científico-técnica brasileña en Enfermería (a través del Portal Regional de la Biblioteca Virtual del SSPA: Información y Conocimiento)	IBECS:40 LILACS:24 CUMED: 2 Sec. Est. Saúde SP:2 MedCarib:3 Total: 71
Joanna S. Bridge	0
CUIDEN	0
Cinhal	191
DUPLICADOS	17
Total (sin duplicados)	245
SELECCIONADOS (primer cribado)	1
Total SELECCIONADOS	1
Total	1

Fecha / rango de la primera búsqueda

Febrero-octubre de 2018

Fecha de la última actualización de la búsqueda bibliográfica

Noviembre de 2020

Número de estudios seleccionados

El número de estudios identificados en 2018 fue de 520 artículos, obtenidos en formato resumen. De éstos, se seleccionaron 29 para su revisión a texto completo. Tras esta revisión, 5 estudios cumplieron los criterios de inclusión: un informe de evaluación, una revisión sistemática, un ensayo clínico y dos estudios observacionales

En la actualización de la búsqueda realizada en octubre de 2018 se localizaron 122 documentos (118 sin duplicados). Se seleccionaron 5 para su revisión a texto completo aunque solo 2 de ellos cumplieron los criterios de inclusión, fueron un ensayo clínico y un estudio observacional

Por tanto, en total se incluyeron 7 documentos: 2 ensayos clínicos y los 3 estudios observacionales y 2 documentos de síntesis cuyos estudios primarios se exploraron para completar la información, estos fueron los documentos que constituyeron la base para la síntesis de evidencia

Además, con el objetivo de no perder ninguna información relacionada con eventos adversos y seguridad, se incluyeron aquellos estudios que por diseño no se incorporaron en la síntesis de eficacia y efectividad pero que podrían aportar información relevante. Se localizaron con este procedimiento 11 estudios (procedentes de MedLine)

Además de estos documentos localizados en bases de datos habituales, se localizó 1 documento procedente de bases de datos y fuentes con enfoque cualitativo, más centrados en valores y preferencias de pacientes. Así mismo se realizaron búsquedas de referencias cruzadas y de términos libres, de forma muy sensible, centradas únicamente en ictus, con el objetivo de poder localizar alguna información sobre equidad, accesibilidad y factibilidad. Este proceso permitió localizar 7 documentos que se incluyeron en el apartado de equidad, factibilidad y accesibilidad de los marcos EtD

Por último, se realizó una búsqueda específica para la localización de guías de práctica clínica e informes de evaluación que permitió localizar 4 guías y 2 informes de evaluación que se utilizaron en el apartado de factibilidad

Desde la realización de la estrategia en 2018 hasta la finalización de las preguntas de esta actualización se realizó un seguimiento en las principales bases de datos mediante alertas. Además se realizaron actualizaciones periódicas, siendo la última de ellas en noviembre del 2020 (CORE de la estrategia de búsqueda en las bases MedLine, Embase y Cochrane). En esta ocasión se identificaron 97 documentos, no modificando ninguno de ellos la evidencia localizada con anterioridad

Criterios de inclusión de los estudios

Población: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular, paroxística, persistente o permanente y antecedentes de al menos un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio

Intervención: Tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante) para la prevención secundaria de ictus

Comparador: Cualquier tratamiento administrado para prevención secundaria de ictus

Resultados (eficacia, efectividad y seguridad):

Resultados considerados clave: nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa cardiovascular, embolismo sistémico; eventos tromboembólicos; eventos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, angina inestable); eventos vasculares, nuevo AIT; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); hemorragia grave; tiempo hasta un nuevo ictus, infarto o complicación grave; recurrencia vascular (ictus, embolismo arterial, embolismo pulmonar, rotura o disección de aneurisma de aorta), insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, satisfacción del paciente; adherencia al tratamiento y limitaciones en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)

Resultados considerados importantes: Hemorragia leve de repetición, reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); medicación: comodidad, efectos adversos leves relacionados con la administración del tratamiento (comodidad, pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo), tiempo de estancia hospitalaria; calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

En relación con la seguridad, se identificarán principalmente hemorragia grave y hemorragias leves de repetición, aunque se consideraron hemorragias de cualquier tipo

Contexto: Cualquier contexto

Diseño de los estudios: Revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de evaluación y estudios primarios (ensayos clínicos y estudios observacionales)

Criterios de exclusión de los estudios

Documentos que no incluyeron en el título o resumen la intervención de este informe
 FA de causa reversible (cirugía previa o hipertiroidismo)
 Estudios con un tamaño de muestra inferior a 20 pacientes
 Estudios fetales, en neonatos o niños
 Estudios realizados en animales, *ex vivo* o con modelos de simulación
 Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio
 Estudios que realizaron la intervención en subgrupos de poblaciones con un rango de edad específico o una patología definida (diabetes, hipertensión...)
 Estudios sobre prevención primaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular
 Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas de campo y comunicaciones a congresos
 Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, francés, italiano o portugués

Estrategias de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda
MEDLINE	Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to October 02, 2018> Search Strategy: 1 stroke/ or stroke,lacunar/ or brain ischemia/ or brain infarction/ or brain stem infarctions/ or cerebral infarction/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia, brain/ or ischemic attack, transient/ or infarction, anterior cerebral artery/ 2 stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*).ti, ab. 3 ((brain? or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) adj3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*).ti, ab. 4 ((cerebro adj2 vasc*) or (brain adj2 vasc*).ti, ab. 5 1 or 2 or 3 or 4 6 ((after or follow* or post or later or next) adj4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*).ti, ab. 7 ((recurren* or previ* or histor* or suffer*) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*).ti, ab. 8 ((surviv* or patient*) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*).ti, ab. 9 6 or 7 or 8 10 5 and 9 11 Atrial Fibrillation/ 12 ((Atrial or auricular) adj2 fibrillation\$.ti, ab. 13 11 or 12 14 10 and 13 15 secondary prevention/ 16 ((stroke* or ictus or CVA or TIA) adj5 (prevent* or care* or manag*).ti, ab. 17 (secondar* adj2 (prevent* or care* or manag*).ti, ab. 18 (((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) adj2 (stroke* or ictus or TIA or CVA) and (therap* or treatment*).ti, ab. 19 15 or 16 or 17 or 18 20 14 and 19 21 exp anticoagulants/ or exp platelet aggregation inhibitors/ or exp Factor Xa Inhibitors/ 22 ((anticoagula* adj3 (agent* or drug*)) or anticoagulan* or (thrombin adj2 Inhibitor*).ti, ab. 23 ((direct adj2 antithrombin*) or (factor adj2 (Xa or 10a) adj2 inhibitor*).ti,ab. 24 ('ACOs' or 'ACOD' or 'NACO' or 'NOACS').ti, ab. 25 ((new adj2 anticoagula*) or (direct adj2 anticoagula*) or ('vitamin K' adj2 antagonist).ti,ab. 26 (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban).af. 27 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 28 20 and 27 29 limit 28 to yr="2013 -Current" 30 limit 29 to (clinical trial, all or meta analysis or randomized controlled trial or systematic reviews or comparative study or observational study) 31 limit 30 to (english or french or italian or portuguese or spanish)

EMBASE	Session Results: #1. 'cerebrovascular accident'/exp OR 'brain ischemia'/exp OR 'brain infarction'/de OR 'brain stem infarction'/de OR 'cerebral artery disease'/exp #2. 'stroke patient'/exp #3. stroke*:ti,ab OR ictus:ti,ab OR cva:ti,ab OR tia:ti,ab OR apoplex*:ti,ab #4. ((brain\$ OR cerebr* OR cerebell* OR intracerebral OR intracran* OR cardiovas*) NEAR/3 (accident* OR attack* OR infarct* OR ischaemic* OR ischemic*)):ti,ab #5. ((cerebro NEAR/1 vasc*):ti,ab) OR ((brain NEAR/2 vasc*):ti,ab) #6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7. ((after OR follow* OR post OR later OR next) NEAR/4 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)):ti,ab #8. ((recurren* OR previ* OR histor* OR suffer*) NEAR/2 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)):ti,ab #9. ((patient* OR surviv*) NEAR/2 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)):ti,ab #10. #7 OR #8 OR #9 #11. #6 AND #10 #12. #2 OR #11 #13. 'atrial fibrillation'/exp #14. ((atrial OR auricular) NEAR/2 fibrillat*):ti,ab #15. #13 OR #14 #16. #12 AND #15 #17. 'secondary prevention'/exp #18. ((stroke* OR ictus OR cva OR tia) NEAR/5 (prevent* OR care* OR manag*)):ti,ab #19. (secondar* NEAR/2 (prevent* OR care* OR manag*)):ti,ab #20. ((recurren* OR previ* OR histor* OR suffer* OR surviv*) NEAR/2 (prevent* OR care* OR manag*)):ti,ab #21. #17 OR #18 OR #19 OR #20 #22. #16 AND #21 #23. 'anticoagulant agent'/exp OR 'antithrombocytic agent'/exp OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp #24. ((anticoagula* NEAR/3 (agent* OR drug*)):ti,ab) OR anticoagulan*:ti,ab OR ((thrombin NEAR/2 inhibitor*):ti,ab) #25. ((direct NEAR/2 antithrombin*):ti,ab) OR (((factor NEAR/2 (xa OR 10a)):ti,ab) AND inhibitor*:ti,ab) #26. acos:ti,ab OR acod:ti,ab OR naco:ti,ab OR noacs:ti,ab #27. ((new NEAR/2 anticoagula*):ti,ab) OR ((direct NEAR/2 anticoagula*):ti,ab) OR (('vitamin k' NEAR/2 antagonist):ti,ab) #28. 'apixaban' OR 'edoxaban' OR 'dabigatran' OR 'rivaroxaban' #29. #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 #30. #22 AND #29 #31. #30 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #32. #30 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 2018:py #33. #30 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 2018:py AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) #34. #30 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 2018:py AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [letter]/lim) trial (topic)/de OR 'systematic review'/de) #35. #30 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 2018:py AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [letter]/lim) #36. #35 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'observational study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled
--------	---

WOS	# 1 TS= (stroke or ictus or CVA or TIA or apoplex*) (5 octubre 2018). Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años. Idioma de búsqueda=Auto # 2 TS=((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) NEAR (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)) # 3 TS=((cerebr* NEAR vasc*) OR (brain NEAR vasc*)) # 4 #3 OR #2 OR #1 # 5 TS=((after or follow* or post or later or next) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) # 6 TS=((recurren* or previ* or histor* or suffer*) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) # 7 TS=((surviv* or patient*) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) # 8 #7 OR #6 OR #5 # 9 #8 AND #4 # 10 TS=((atrial OR auricular) NEAR fibrillat*) # 11 #10 AND #9 # 12 TS= (secondar* NEAR prevent*) # 13 TS=((prevent* or care* or manag*) NEAR (stroke* or ictus or CVA or TIA)) # 14 TS=(((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) NEAR (stroke* or ictus or TIA or CVA)) AND (therap* or treatment*)) # 15 #14 OR #13 OR #12 # 16 #15 AND #11 # 17 TS=((anticoagula* NEAR (agent* or drug*)) or anticoagulan* or (thrombin NEAR Inhibitor*)) # 18 TS=((direct NEAR antithrombin*) or (factor NEAR (Xa or 10a) NEAR inhibitor)) # 19 TS= ((new NEAR anticoagula*) or (direct NEAR anticoagula*) or ('vitamin K' NEAR antagonist)) # 20 TS=('ACOs' or 'ACOD' or 'NACO' or 'NOACS') # 21 TS=(APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban) # 22 #21 OR #20 OR #19 OR #18 OR #17 # 23 #22 AND #16 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto # 24 #22 AND #16 Refinado por: [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto # 25 #22 AND #16 Refinado por: [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) AND AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2018) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto # 26 #22 AND #16 Refinado por: [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) AND AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2018) AND [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (MEETING OR ABSTRACT) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto # 27 #22 AND #16 Refinado por: [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) AND AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2018) AND [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (MEETING OR ABSTRACT) AND [excluyendo] IDIOMAS: (GERMAN OR KOREAN OR RUSSIAN) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto
-----	---

COCHRANE	Date Run: 02/04/18 Description: <table><tr><th>ID</th><th>Search</th><th>Hits</th></tr><tr><td>#1</td><td>MeSH descriptor: [Stroke]</td><td>explode all trees</td></tr><tr><td>#2</td><td>MeSH descriptor: [Brain Ischemia]</td><td>explode all trees</td></tr><tr><td>#3</td><td>MeSH descriptor: [Brain Infarction]</td><td>explode all trees</td></tr><tr><td>#4</td><td>MeSH descriptor: [Cerebral Infarction]</td><td>explode all trees</td></tr><tr><td>#5</td><td>stroke or ictus or CVA or TIA or apoplex:ti,ab,kw</td><td>(Word variations have been searched)</td></tr><tr><td>#6</td><td>((brain or cerebr or cerebell or intracerebral or intracran or cerebrovasc) and (accident or attack or infarct or ischaemic or ischemic)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#7</td><td>((cerebro and vasc) or (brain and vasc)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#8</td><td>#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7</td><td></td></tr><tr><td>#9</td><td>((after or follow or post or later or "next") and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#10</td><td>((recurren or previ or histor or suffer) and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#11</td><td>((surviv or patient) and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#12</td><td>#9 or #10 or #11</td><td></td></tr><tr><td>#13</td><td>MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation]</td><td>explode all trees</td></tr><tr><td>#14</td><td>((atrial or auricular) and fibrillation):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#15</td><td>#13 or #14</td><td></td></tr><tr><td>#16</td><td>#8 and #12 and #15</td><td></td></tr><tr><td>#17</td><td>MeSH descriptor: [Secondary Prevention]</td><td>explode all trees</td></tr><tr><td>#18</td><td>((stroke or ictus or CVA or TIA) and (prevent or care or manag)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#19</td><td>(secondar and (prevent or care or manag)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#20</td><td>((recurren or previ or histor or suffer or surviv) and (stroke or ictus or TIA or CVA)) and (therap or treatment)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#21</td><td>#17 or #18 or #19 or #20</td><td></td></tr><tr><td>#22</td><td>#16 and #21</td><td></td></tr><tr><td>#23</td><td>MeSH descriptor: [Anticoagulants]</td><td>explode all trees</td></tr><tr><td>#24</td><td>MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors]</td><td>explode all trees</td></tr><tr><td>#25</td><td>MeSH descriptor: [Factor Xa Inhibitors]</td><td>explode all trees</td></tr><tr><td>#26</td><td>((anticoagula and (agent or drug)) or anticoagula or (thrombin and Inhibitor)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#27</td><td>((direct and antithrombin) or (factor and (Xa or 10a) and inhibitor)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#28</td><td>("ACOs" or "ACOD" or "NACO" or "NOACS"):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#29</td><td>((new and anticoagula) or (direct and anticoagula) or ("vitamin K" and antagonist)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#30</td><td>(antithrombotic and (treatment or therap)):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#31</td><td>(APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban):ti,ab,kw</td><td></td></tr><tr><td>#32</td><td>#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31</td><td></td></tr><tr><td>#33</td><td>#22 and #32</td><td>Publication Year from 2013 to 2018</td></tr></table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [Stroke]	explode all trees	#2	MeSH descriptor: [Brain Ischemia]	explode all trees	#3	MeSH descriptor: [Brain Infarction]	explode all trees	#4	MeSH descriptor: [Cerebral Infarction]	explode all trees	#5	stroke or ictus or CVA or TIA or apoplex:ti,ab,kw	(Word variations have been searched)	#6	((brain or cerebr or cerebell or intracerebral or intracran or cerebrovasc) and (accident or attack or infarct or ischaemic or ischemic)):ti,ab,kw		#7	((cerebro and vasc) or (brain and vasc)):ti,ab,kw		#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7		#9	((after or follow or post or later or "next") and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw		#10	((recurren or previ or histor or suffer) and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw		#11	((surviv or patient) and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw		#12	#9 or #10 or #11		#13	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation]	explode all trees	#14	((atrial or auricular) and fibrillation):ti,ab,kw		#15	#13 or #14		#16	#8 and #12 and #15		#17	MeSH descriptor: [Secondary Prevention]	explode all trees	#18	((stroke or ictus or CVA or TIA) and (prevent or care or manag)):ti,ab,kw		#19	(secondar and (prevent or care or manag)):ti,ab,kw		#20	((recurren or previ or histor or suffer or surviv) and (stroke or ictus or TIA or CVA)) and (therap or treatment)):ti,ab,kw		#21	#17 or #18 or #19 or #20		#22	#16 and #21		#23	MeSH descriptor: [Anticoagulants]	explode all trees	#24	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors]	explode all trees	#25	MeSH descriptor: [Factor Xa Inhibitors]	explode all trees	#26	((anticoagula and (agent or drug)) or anticoagula or (thrombin and Inhibitor)):ti,ab,kw		#27	((direct and antithrombin) or (factor and (Xa or 10a) and inhibitor)):ti,ab,kw		#28	("ACOs" or "ACOD" or "NACO" or "NOACS"):ti,ab,kw		#29	((new and anticoagula) or (direct and anticoagula) or ("vitamin K" and antagonist)):ti,ab,kw		#30	(antithrombotic and (treatment or therap)):ti,ab,kw		#31	(APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban):ti,ab,kw		#32	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31		#33	#22 and #32	Publication Year from 2013 to 2018
ID	Search	Hits																																																																																																					
#1	MeSH descriptor: [Stroke]	explode all trees																																																																																																					
#2	MeSH descriptor: [Brain Ischemia]	explode all trees																																																																																																					
#3	MeSH descriptor: [Brain Infarction]	explode all trees																																																																																																					
#4	MeSH descriptor: [Cerebral Infarction]	explode all trees																																																																																																					
#5	stroke or ictus or CVA or TIA or apoplex:ti,ab,kw	(Word variations have been searched)																																																																																																					
#6	((brain or cerebr or cerebell or intracerebral or intracran or cerebrovasc) and (accident or attack or infarct or ischaemic or ischemic)):ti,ab,kw																																																																																																						
#7	((cerebro and vasc) or (brain and vasc)):ti,ab,kw																																																																																																						
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7																																																																																																						
#9	((after or follow or post or later or "next") and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw																																																																																																						
#10	((recurren or previ or histor or suffer) and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw																																																																																																						
#11	((surviv or patient) and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw																																																																																																						
#12	#9 or #10 or #11																																																																																																						
#13	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation]	explode all trees																																																																																																					
#14	((atrial or auricular) and fibrillation):ti,ab,kw																																																																																																						
#15	#13 or #14																																																																																																						
#16	#8 and #12 and #15																																																																																																						
#17	MeSH descriptor: [Secondary Prevention]	explode all trees																																																																																																					
#18	((stroke or ictus or CVA or TIA) and (prevent or care or manag)):ti,ab,kw																																																																																																						
#19	(secondar and (prevent or care or manag)):ti,ab,kw																																																																																																						
#20	((recurren or previ or histor or suffer or surviv) and (stroke or ictus or TIA or CVA)) and (therap or treatment)):ti,ab,kw																																																																																																						
#21	#17 or #18 or #19 or #20																																																																																																						
#22	#16 and #21																																																																																																						
#23	MeSH descriptor: [Anticoagulants]	explode all trees																																																																																																					
#24	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors]	explode all trees																																																																																																					
#25	MeSH descriptor: [Factor Xa Inhibitors]	explode all trees																																																																																																					
#26	((anticoagula and (agent or drug)) or anticoagula or (thrombin and Inhibitor)):ti,ab,kw																																																																																																						
#27	((direct and antithrombin) or (factor and (Xa or 10a) and inhibitor)):ti,ab,kw																																																																																																						
#28	("ACOs" or "ACOD" or "NACO" or "NOACS"):ti,ab,kw																																																																																																						
#29	((new and anticoagula) or (direct and anticoagula) or ("vitamin K" and antagonist)):ti,ab,kw																																																																																																						
#30	(antithrombotic and (treatment or therap)):ti,ab,kw																																																																																																						
#31	(APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban):ti,ab,kw																																																																																																						
#32	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31																																																																																																						
#33	#22 and #32	Publication Year from 2013 to 2018																																																																																																					
CLINICAL TRIALS	Se realizó una búsqueda manual en la base de datos <i>Clinical trials</i>. Se buscaron todos los estudios que incluyeran como enfermedad la fibrilación auricular para cada uno de los fármacos anticoagulantes directos (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán). Se seleccionaron los ensayos que mostraran resultados, realizados en pacientes adultos o ancianos																																																																																																						

Literatura Cualitativa

Base de datos	Estrategia de búsqueda
Portal Regional de la BVS: Information y Conocimiento para la Salud: IBECS, LILACS CUMED, SeC. Est. Saúde SP, MedCarib, BDEF-Enfermería javascript:remove_filter ('db_bdenf')	(tw:((Stroke OR ACV or CVA or tia or ictus))) AND (tw:(((("SECONDARIES" or "SECONDARY" or "SECUNDARIA") and ("PREVENTATION" or "PREVENTATIVE" or "PREVENCION")) or ("PREVENCION SECUNDARIA" or "PREVENCION SECUNDARIA" or "SECONDARY PREVENTION" or "SECONDARY PREVENTION/")))) Años: 2015, 2013, 2014, 2016, 2017, 2018
Joana Bridge Institute http://es.connect.jbiconnectplus.org/Search.aspx	(05/10/2018) stroke OR (cerebro or brain and (vasc*)) OR ischemi* or infarct* in Title, Abstract or Keywords & (atrial or auricular) AND fibrillation* in Title, Abstract or Keywords & secondary prevention in Title, Abstract or Keywords & ACO OR anticoagula* or antithrombin* OR apixaban or edoxaban or dabigatran or rivaroxaban in Title, Abstract or Keywords
CUIDEN	(05/10/2018) Palabras clave: ("Ictus") AND ("Prevención secundaria")
CINHAL	S1 (TI (stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*)) OR AB (stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) OR SU (stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*)
	S2 TI ((brain# or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) N3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)) OR AB ((brain# or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) N3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)) OR SU ((brain# or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) N3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*))
	S3 TI ((cerebro N2 vas*) or (brain N2 vas*)) OR AB ((cerebro N2 vas*) or (brain N2 vas*)) OR SU ((cerebro N2 vas*) or (brain N2 vas*))
	S4 S1 OR S2 OR S3
	S5 TI ((after or follow* or post or later or next) N4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* OR infarct* or cerebrovasc* or attack*)) OR AB ((after or follow* or post or later or next) N4 (stroke* OR TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) OR SU ((after or follow* or post or later or next) N4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*))
	S6 TI ((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv* or patient*) 2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or tack*)) OR AB ((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv* or patient*) N2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) OR SU ((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv* or patient*) N2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*))
	S7 S5 OR S6
	S8 S4 AND S7
	S9 (MH "Stroke Patients")
	S10 S8 OR S9

CINHAL	S11	(MH "Heart septum") OR TI ((foramen N2 ovale) OR pfo) OR AB ((foramen N2 ovale) OR pfo) OR SU ((foramen N2 ovale) OR pfo)
	S12	S10 AND S11
	S13	TI ((secondar*) N2 (prevent* or care* or manag*)) OR AB ((secondar*) N2 (prevent* or care* or manag*)) OR SU ((secondar*) N2 (prevent* or care* or manag*))
	S14	TI ((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (prevent* or care* or manag*)) OR AB ((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (prevent* or care* or manag*)) OR SU ((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (prevent* or care* or manag*))
	S15	TI (((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (recurren* or previ* or histor* or suffer*)) AND (treatment* or therap*)) OR AB (((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (recurren* or previ* or histor* or suffer*)) AND (treatment* or therap*)) OR SU (((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (recurren* or previ* or histor* or suffer*)) AND (treatment* or therap*))
	S16	S13 OR S14 OR S15
	S17	S12 AND S16
	S18	TI (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban) OR AB (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban) OR SU (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban)
	S19	S17 AND S18
	S20	S17 AND S18

Otros: Guías de Práctica Clínica

Base de datos	Estrategia de búsqueda
MEDLINE	Database: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to January Week 5 2018>, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <February 08, 2018>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <February 08, 2018> 1 stroke/ or stroke,lacunar/ 2 brain ischemia/ or brain infarction/ or brain stem infarctions/ or cerebral infarction/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia, brain/ or ischemic attack, transient/ or infarction, anterior cerebral artery/ 3 (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*).ti,ab. 4 ((brain? or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) adj3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*).ti,ab. 5 ((cerebro adj2 vasc*) or (brain adj2 vasc*)).ti,ab. 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 7 (surviv* and (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. 8 (recurren* adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. 9 ((after or follow* or post or later or next) adj4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. 10 ((suffer* or with) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc*)).ti,ab. 11 7 or 8 or 9 or 10 (12 6 and 11 13 preventive health services/ or secondary prevention/ (25349) 14 (prevent* or care* or manag*).ti,ab. 15 pc.fs. (828736) 16 13 or 14 or 15 (3036506) 17 12 and 16 (26625) 18 exp guideline/ or Health Planning Guidelines/ or consensus/ or exp consensus development conference/ or exp Guidelines as Topic/ (171074) 19 (GUIDELINE or PRACTICE-GUIDELINE or Consensus-Development-Conference).pt. 20 (rand method or rand near method or modified delphi or (guideline? or consensus)).ti. 21 18 or 19 or 20 (192530) 22 17 and 21 (852) 23 limit 22 to yr="2012 -Current" (360)

Evidencia

Perfiles de evidencia o tablas de resultados de la pregunta clínica n ° 1

Estas tablas de resultados o perfiles de evidencia fueron facilitados al GEG como la síntesis de los resultados obtenidos del análisis de la evidencia localizada. Esta síntesis se facilitó al GEG antes de la elaboración de las recomendaciones. A continuación se detallan los resultados de las 5 subpreguntas en las que se dividió la pregunta clínica n.º 1.

Pregunta clínica n.º 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.

- 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.** ¿Podría utilizarse rivaroxabán 15-20 mg / 24 horas vs. warfarina (INR 2,5; rango 2, 0–3,0) para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular?

Subpregunta 1. 1. APIXABÁN vs. WARFARINA para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular												
Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	APIXABÁN 5 mg 2 veces al día	WARFARINA (INR 2,0-3,0)	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: media 1,8 años) ^a												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^b	No es serio	Serio ^c	Serio ^{d,e}	Ninguno ^f	129 / 1694 (7,6 %)	150 / 1742 (8,6 %)	HR 0, 89 (0,70 a 1,12)	9 menos por 1000 (de 25 menos a 10 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Nuevo ictus (seguimiento: media 1,8 años) ^{gh}												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^b	No es serio	Serio ^c	Serio ⁱ	Ninguno ^f	69 / 1694 (4,1 %)	99 / 1742 (5,7 %)	HR 0,71 (0,52 a 0,98)	16 menos por 1000 (de 27 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Hemorragia grave (seguimiento: media 1.8 años) ^j												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^b	No es serio	Serio ^c	Serio ^k	Ninguno ^f	77 / 1694 (4,5 %)	106 / 1742 (6,1 %)	HR 0,73 (0,55 a 0,98)	16 menos por 1000 (de 27 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Nuevo AIT (seguimiento: media 90 días)												
1	Estudios observacionales	Serio ^l	No es serio	Serio ^m	Serio ⁿ	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^f	3 / 380 (0,8 %)	0/0	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Embolismo sistémico (seguimiento: media 90 días)												
1	Estudios observacionales	Serio ^l	No es serio	Serio ^m	Serio ⁿ	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	3 / 380 (0,8 %)	0/0	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Subpregunta 1. 1. APIXABÁN vs. WARFARINA para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular												
Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	APIXABÁN 5 mg 2 veces al día	WARFARINA (INR 2,0-3,0)	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Mortalidad por ictus - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Mortalidad de causa vascular - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Infarto agudo de miocardio - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- En un estudio observacional con serio riesgo de sesgo se hallaron 9 eventos en 390 pacientes
- Análisis de subgrupo de un ensayo pivotal; sesgo de desgaste por pérdidas del 22 % en el grupo de intervención y 26 % en el grupo control
- Evidencia indirecta relacionada con la población (se incluyeron pacientes de 4 regiones geográficas –América del norte, latinoamérica, Europa y Asia-pacífico– en los que los sistemas de salud presentan diferencias en los estándares asistenciales, sin que desagreguen los datos considerando este aspecto, o indiquen la proporción de los mismos, presentando datos procedentes de un centro de China cuestionados por la FDA); el periodo de seguimiento fue corto para la evaluación habitual de los pacientes.
- El IC del efecto absoluto incluye importantes beneficios y riesgos
- Escaso número de eventos: 129 eventos en el grupo de apixabán y 150 eventos en el grupo de warfarina
- Número de estudios insuficiente para valorar el sesgo de publicación
- Solo incluye a los pacientes con ictus isquémico
- En un estudio observacional con serio riesgo de sesgo se hallaron 10 eventos en 390 pacientes
- Escaso número de eventos: 69 eventos en el grupo de apixabán y 99 eventos en el grupo de warfarina
- En un estudio observacional se hallaron 5 eventos en 380 pacientes
- Escaso número de eventos: 77 eventos en el grupo de apixabán y 106 eventos en el grupo de warfarina
- Sesgo de confusión (no se especifica el tratamiento de comorbilidades y no se reflejan las interacciones con otros fármacos); dudoso sesgo de selección y de memoria (seguimiento telefónico o cara a cara)
- Evidencia indirecta relacionada con la población (se incluyeron pacientes de 35 unidades de ictus de Europa, Estados Unidos y Asia, con sistemas sanitarios de estándares diferentes sin especificar los datos desagregados) y con la ausencia de comparador
- Escaso número de eventos: 3 eventos en 380 pacientes que tomaron apixabán

Referencias:

Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsiygoulis 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>

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.

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>

Subpregunta 1. 2. DABIGATRÁN 110 mg/12 horas vs. WARFARINA para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular												
Evaluación de la evidencia							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DABIGATRÁN 110 mg/12 horas	WARFARINA (INR 2,0-3,0)	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Nuevo ictus (seguimiento: media 2 años)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Muy serio ^{c,d}	Ninguno ^e	53 / 1195 (4,4 %)	59 / 1195 (4,9 %)	RR 0,90 (0,63 a 1,29)	5 menos por 1000 (de 18 menos a 14 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: media 2 años)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Serio ^c	Ninguno ^e	77 / 1195 (6,4 %)	107 / 1195 (9,0 %)	RR 0,72 (0,54 a 0,95)	25 menos por 1000 (de 41 menos a 4 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad de causa vascular (seguimiento: media 2 años)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Serio ^c	Ninguno ^e	45 / 1195 (3,8 %)	70 / 1195 (5,9 %)	RR 0,64 (0,45 a 0,93)	21 menos por 1000 (de 32 menos a 4 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Hemorragia grave (seguimiento: media 2 años)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Serio ^c	Ninguno ^e	65 / 1195 (5,4 %)	97 / 1195 (8,1 %)	RR 0,67 (0,49 a 0,91)	27 menos por 1000 (de 41 menos a 7 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Infarto agudo de miocardio (seguimiento: media 2 años)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Muy serio ^{c,d}	Ninguno	18 / 1195 (1,5 %)	15 / 1195 (1,3 %)	RR 1,20 (0,61 a 2,37)	3 más por 1000 (de 5 menos a 17 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

- Análisis de subgrupo de un ensayo pivotal de no inferioridad
- Evidencia indirecta relacionada con la población (se incluyeron pacientes de 6 regiones geográficas -América del norte, Sudamérica, Europa occidental, Europa central, Asia del sur y Asia oriental- en las que los sistemas de salud presentan diferencias en los estándares asistenciales, sin que se desagreguen los datos considerando este aspecto, o indiquen la proporción de los mismos); evidencia indirecta relacionada con la intervención, ya que se permitió el uso de quinidina hasta que fue modificado el protocolo a los dos años de inicio del ensayo por sospecha de interacción; el periodo de seguimiento fue corto para la evaluación habitual de los pacientes con la enfermedad de interés
- Tamaño de la muestra insuficiente, escaso número de eventos
- El IC del efecto relativo y absoluto incluye el efecto nulo con beneficios y riesgos importantes
- Número de estudios insuficiente para evaluar el sesgo de publicación

Referencias

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>

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.

Subpregunta 1. 3. DABIGATRÁN 150 mg/12 horas vs. WARFARINA (INR 2,0-3,0) para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular												
Evaluación de la evidencia							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DABIGATRÁN 150 mg/12 horas	WARFARINA (INR 2,0-3,0)	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Nuevo ictus (seguimiento: media 2 años) ^a												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^{b,c}	No es serio	Serio ^d	Muy serio ^{e,f}	Ninguno ^g	47 / 1233 (3,8 %)	59 / 1195 (4,9 %)	RR 0,79 (0,54 a 1,14)	10 menos por 1000 (de 23 menos a 7 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: media 2 años) ^h												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^c	No es serio	Serio ^d	Muy serio ^{e,f}	Ninguno ^g	108 / 1233 (8,8 %)	107 / 1195 (9,0 %)	RR 0,95 (0,73 a 1,24)	4 menos por 1000 (de 24 menos a 21 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad de causa vascular (seguimiento: media 2 años)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^c	No es serio	Serio ^d	Muy serio ^{e,fi}	Ninguno ^g	73 / 1233 (5,9 %)	70 / 1195 (5,9 %)	RR 0,98 (0,70 a 1,36)	1 menos por 1000 (de 18 menos a 21 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Hemorragia grave (seguimiento: media 2 años) ^j												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^{b,c}	No es serio	Serio ^d	Muy serio ^{e,f}	Ninguno ^g	102 / 1233 (8,3 %)	97 / 1195 (8,1 %)	RR 1,01 (0,77 a 1,34)	1 menos por 1000 (de 19 menos a 28 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Infarto agudo de miocardio (seguimiento: media 2 años)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ^{b,c}	No es serio	Serio ^d	Muy serio ^{e,f,k}	Ninguno ^g	25 / 1233 (2,0 %)	15 / 1195 (1,3 %)	RR 1,57 (0,83 a 2,99)	7 más por 1000 (de 2 menos a 25 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Nuevo AIT (seguimiento: media 90 días)												
1	Estudios observacionales	Serio ^l	No es serio	No es serio ^m	Muy serio ⁿ	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^o	2 / 381 (0,5 %)		No estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Subpregunta 1. 3. DABIGATRÁN 150 mg/12 horas vs. WARFARINA (INR 2,0-3,0) para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular												
Evaluación de la evidencia							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DABIGATRÁN 150 mg/12 horas	WARFARINA (INR 2,0-3,0)	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Embolismo sistémico (seguimiento: media 90 días)												
1	Estudios observacionales	Serio ^l	No es serio	No es serio ^m	Muy serio ^p	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^q	0 / 381 (0,0 %)		No estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por ictus - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- En un estudio observacional con serio riesgo de sesgo se hallaron 5 eventos en 381 pacientes
- Sesgo alto de realización (ausencia de enmascaramiento de los pacientes e investigadores)
- Análisis de subgrupo de un ensayo pivotal de no inferioridad
- Evidencia indirecta relacionada con la población (se incluyeron pacientes de 6 regiones geográficas -América del norte, Sudamérica, Europa occidental, Europa central, Asia del sur y Asia oriental- en las que los sistemas de salud presentan diferencias en los estándares asistenciales, sin que se desagreguen los datos considerando este aspecto, o indiquen la proporción de los mismos); evidencia indirecta relacionada con la intervención, ya que se permitió el uso de quinidina hasta que fue modificado el protocolo a los dos años de inicio del ensayo por sospecha de interacción; el periodo de seguimiento fue corto para la evaluación habitual de los pacientes con la enfermedad de interés
- El IC del efecto absoluto incluye importantes beneficios y riesgos
- El IC del efecto relativo incluye el efecto nulo con beneficios y riesgos importantes
- Número de estudios insuficiente para evaluar el sesgo de publicación
- En un estudio observacional con serio riesgo de sesgo se hallaron 7 eventos en 381 pacientes
- El IC del efecto relativo incluye el valor nulo con beneficios y riesgos superiores al 25 %
- En un estudio observacional con serio riesgo de sesgo no se halló ningún evento de hemorragia grave en 381 pacientes
- Escaso número de eventos: 25 eventos en el grupo de dabigatrán y 25 en el grupo de warfarina
- Dudoso riesgo de sesgo debido a la medida de la intervención, alto riesgo de sesgo debido a la medida de los resultados (posible sesgo de memoria por seguimiento telefónico o cara a cara)
- Se incluyeron pacientes de 35 unidades de ictus de Europa, Estados Unidos y Asia, con diferentes estándares asistenciales, sin especificar los datos desagregados y con ausencia de comparador
- Escaso número de eventos: 2 eventos en 381 pacientes que tomaron dabigatrán
- Se ha inhabilitado el cálculo automático del efecto absoluto por no disponer de grupo comparador
- Escaso número de eventos: no se registró ningún embolismo sistémico en 381 pacientes

Referencias

Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsiygoulis 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>

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.

Subpregunta 1. 4. Tratamiento con EDOXABÁN 60 mgr/24horas vs. WARFARINA (INR 2,0–3,0) en la prevención secundaria de ictus en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular

Evaluación de la evidencia							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	EDOXABÁN 60 mg/24horas	WARFARINA (INR 2,0-3,0)	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Nuevo ictus (seguimiento: media 2,8 años)												
1	Ensayos aleatorios ^a	Serio ^b	No es serio ^c	No es serio ^d	Muy serio ^{e,f}	Ninguno ^g	118 / 1976 (6,0 %)	136 / 1991 (6,8 %)	HR 0,86 (0,67 a 1,10)	9 menos por 1000 (de 22 menos a 7 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: media 2,8 años)												
1	Ensayos aleatorios ^a	Serio ^b	No es serio ^c	No es serio ^d	Serio ^{f,h}	Ninguno ^g	231 / 1976 (1,7 %)	276 / 1991 (13,9 %)	HR 0,84 (0,71 a 1,00)	21 menos por 1000 (de 38 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad de causa cardiovascular (seguimiento: media 2,8 años)												
1	Ensayos aleatorios ^a	Serio ^b	No es serio ^c	No es serio ^d	Serio ^{f,h}	Ninguno ^g	157 / 1976 (7,9 %)	200 / 1991 (10,0 %)	HR 0,79 (0,64 a 0,97)	20 menos por 1000 (de 35 menos a 3 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por ictus (seguimiento: media 2,8 años)												
1	Ensayos aleatorios ^a	Serio ^b	No es serio ^c	No es serio ^d	Muy serio ^{e,f,i}	Ninguno ^g	30 / 1976 (1,5 %)	35 / 1991 (1,8 %)	HR 0,86 (0,53 a 1,40)	2 menos por 1000 (de 8 menos a 7 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Hemorragia grave (seguimiento: media 2,8 años)												
1	Ensayos aleatorios ^a	Serio ^b	No es serio ^c	No es serio ^d	Muy serio ^{e,f}	Ninguno ^g	138 / 1976 (7,0 %)	167 / 1991 (8,4 %)	HR 0,84 (0,67 a 1,06)	13 más por 1000 (de 27 menos a 5 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- a. Análisis de subgrupo de un ensayo pivotal. Daiichi Sankyo es la industria farmacéutica responsable de la seguridad y validez científica del estudio junto con los investigadores. Los investigadores señalaron que no hubo acuerdos contractuales con el patrocinador que pudieran negarles el derecho a examinar los datos de forma independiente o presentar un manuscrito para su publicación sin el consentimiento de dicho patrocinador. Al comparar el efecto global del estudio ENGAGE se observan resultados similares lo que sugiere que aunque se haya perdido el efecto de la aleatorización al analizar el subgrupo, se mantiene el efecto de manera comparable, sin embargo el hecho de tratarse de un análisis de subgrupo no predefinido en el protocolo hace que pueda asociarse a un riesgo de sesgos (sesgo de selección). No se realizó análisis por protocolo por lo que podría existir el riesgo de sobreestimarse el efecto al eliminar pacientes que no cumplen o violan el protocolo.

- b. Al considerarse un único estudio, no se produce inconsistencia entre los resultados
- c. La población incluyó pacientes de 5 regiones geográficas –América del norte, latinoamérica, Europa occidental, Europa oriental y Asia-pacífico/sudáfrica– sin que desagreguen los datos considerando este aspecto, sin embargo las características basales de la población de estudio recibe una adecuada aleatorización por lo que no afectaría a los resultados; el posible riesgo de sesgo (selección) por la pérdida de la aleatorización se valora en el apartado riesgo de sesgos. No se muestran resultados de los desenlaces para cada una de las dosis de edoxabán por lo que la aplicabilidad sería más baja; el periodo de seguimiento se considera corto para la evaluación habitual de los pacientes.
- d. El IC incluye riesgos y beneficios
- e. El IC del efecto relativo incluye el efecto nulo, con beneficios y daños superiores al 25 %
- f. Se trata de un análisis de no inferioridad. Preserva el 50% del efecto del tratamiento frente a placebo, no frente al comparador histórico (warfarina/acenocumamol)
- g. El número de eventos obtenidos fue bajo
- h. Número de estudios insuficiente para evaluar el sesgo de publicación
- i. El intervalo de confianza incluye beneficios, el extremo superior del intervalo está muy próximo a 1, sin embargo no se penaliza al no tocar dicho valor

Referencias

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>

Subpregunta 1. 5. RIVAROXABÁN 15-20 mg/24 horas comparado con WARFARINA para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular												
Evaluación de la evidencia							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RIVAROXABÁN 15-20 mg/24 horas	WARFARINA (INR 2,0-3,0)	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: rango 28 días a 676 días) ^a												
2	Ensayos aleatorios	Serio ^b	No es serio ^c	No es serio ^d	Serio ^{e,f,g}	Ninguno ^h	288 / 3855 (7,5 %)	294 / 3808 (7,7 %)	RR 0,97 (0,83 a 1,13)	2 menos por 1000 (de 13 menos a 10 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: rango 90 días a 918 días)												
3	Estudios observacionales	Muy serio ^{i,j,k}	No es serio ^c	Serio ^l	Muy serio ^m	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^h	En 2180 pacientes se detectaron 115 eventos, presentando un riesgo de mortalidad de 5,3 % en pacientes tratados con rivaroxabán			⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Mortalidad de causa vascular (seguimiento: media 676 días)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ⁿ	No es serio ^o	No es serio ^p	Serio ^q	Ninguno ^h	192 / 3754 (5,1 %)	194 / 3714 (5,2 %)	HR 0,98 (0,81 a 1,19)	1 menos por 1000 (de 10 menos a 10 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por ictus (seguimiento: media 676 días)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ⁿ	No es serio ^o	No es serio ^p	Serio ^q	Ninguno ^h	46 / 3754 (1,2 %)	47 / 3714 (1,3 %)	HR 0,98 (0,80 a 1,19)	0 menos por 1000 (de 3 menos a 2 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Nuevo ictus (seguimiento: rango 28 días a 676 días) ^r												
2	Ensayos aleatorios	Serio ^b	No es serio ^c	No es serio ^d	Serio ^{e,f,g}	Ninguno ^h	174 / 3855 (4,5 %)	173 / 3808 (4,5 %)	RR 0,98 (0,80 a 1,21)	1 menos por 1000 (de 9 menos a 10 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Subpregunta 1. 5. RIVAROXABÁN 15-20 mg/24 horas comparado con WARFARINA para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular												
Evaluación de la evidencia							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RIVAROXABÁN 15-20 mg/24 horas	WARFARINA (INR 2,0-3,0)	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Infarto agudo de miocardio (seguimiento: media 676 días)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ⁿ	No es serio ^o	No es serio ^p	Serio ^{f,g,s}	Ninguno ^h	65 / 3754 (1,7 %)	57 / 3714 (1,5 %)	HR 1,13 (0,79 a 1,61)	2 más por 1000 (de 3 menos a 9 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Hemorragia grave (seguimiento: rango 28 días a 676 días) ^t												
2	Ensayos aleatorios	Serio ^b	No es serio ^{c,u}	Serio ^d	Serio	Ninguno ^h	172 / 3855 (4,5 %)	173 / 3808 (4,5 %)	RR 0,98 (0,80 a 1,21)	1 menos por 1000 (de 9 menos a 10 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Hemorragia leve (seguimiento: rango 720 días a 918 días)												
2	Estudios observacionales	Serio ^{i,j,k}	Serio ^{c,u}	Muy serio ^v	Muy serio ^m	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	En 1804 pacientes se detectaron 129 eventos hemorrágicos leves con un riesgo de 7,1 % en pacientes tratados con rivaroxabán			⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Embolismo sistémico (seguimiento: media 28 días) ^w												
2	Ensayos aleatorios	Serio ^x	No es serio ^o	Serio ^p	Serio ^y	Ninguno ^h	0 / 101 (0,0 %)	0 / 95 (0,0 %)	No estimable	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Nuevo ictus (seguimiento: rango 90 a 918)												
3	Estudios observacionales	Muy serio ^{i,j,k}	No es serio ^c	Muy serio ^l	Muy serio ^m	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	En 2180 pacientes procedentes de 3 estudios observacionales se hallaron 92 nuevos ictus, obteniéndose un riesgo de recurrencia de ictus de 4,2 %			⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Embolismo sistémico (seguimiento: rango 90 a 918)												
2	Estudios observacionales	Muy serio ^{i,k}	No es serio ^c	Muy serio ^l	Muy serio ^z	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	En 1971 pacientes se hallaron 4 eventos de embolismo sistémico con un riesgo de 0,2 % en pacientes tratados con rivaroxabán			⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- a. En 2180 pacientes de estudios observacionales se hallaron 115 eventos de mortalidad
- b. El estudio que aportó 7468 pacientes (Hanckey *et al.* 2012) es un análisis de subgrupo de un ECA pivotal de no inferioridad con sesgo de desgaste al presentar pérdidas de pacientes del 25 % en el grupo de intervención y 24 % en el grupo control. En el estudio se ha realizado el análisis por protocolo y por intención de tratar. El patrocinador procede de la industria farmacéutica que financia el análisis, participa en la elaboración del manuscrito (2 empleados fueron coautores); el estudio que aportó 195 pacientes (Hong *et al.* 2017) es un estudio preliminar de eficacia no enmascarado para los pacientes y médicos aunque el resultado algunos de estos desenlaces (mortalidad, nuevo ictus o hemorragias mayor) se afectarían poco por esta circunstancia ya que la observación es muy poco probable que afecte a los resultados
- c. Los efectos en ambos estudios son similares, así como la intervención y la definición de los desenlaces
- d. Un estudio (Hanckey *et al.* 2012) incluyó 7468 pacientes de 45 países aunque sin especificar los datos desagregados); el periodo de seguimiento es diferente entre los dos estudios Hanckey *et al.* 2012 y Hong *et al.* 2017 siendo de 676 días y 28 días respectivamente. El caso de Hong *et al.* 2017 es de menos periodo de seguimiento pero también es el estudio que menos aporta en número de pacientes (195)
- e. En el estudio de Hong *et al.* 2017 se observaron menos de 300 eventos para cada intervención y variable. En el estudio de Hackey *et al.* 2012 se observó un margen de no inferioridad de 1,46
- f. El intervalo de confianza incluye riesgos y beneficios
- g. El intervalo de confianza del efecto relativo presenta una diferencia entre los extremos del intervalo de confianza mayor del 25 %, incluyendo el valor nulo
- h. Número de estudios insuficiente para valorar el sesgo de publicación
- i. El estudio realizado por Lasek-Bal *et al.* 2016, con 209 pacientes en tratamiento con rivaroxabán a 15 mg por día presentó sesgo por pérdida > 20% (45 pacientes presentaron interrupción del tratamiento)
- j. Los estudios observacionales presentaron potenciales factores de confusión residual no controlados por lo que sus resultados podrían estar disminuyendo el efecto demostrado o incrementando el efecto estudiado. No se identificaron factores que pudieran aumentar la calidad inicial de los estudios como el efecto gran magnitud o gradiente dosis- respuesta.
- k. En general se observó alto riesgo de sesgos debidos principalmente a la descripción poco clara de la selección de participantes (Pacciaroni *et al.* 2017), sesgos posibles en la medida de los resultados y la intervención, siendo esto poco relevante en variables como mortalidad por cualquier causa y relevante en variables como hemorragia leve. Se observó un periodo de seguimiento corto (Pacciaroni *et al.* 2017 y Lasek-Bal *et al.* 2016) y posible sesgos debido a la presencia de datos faltantes (Lasek-Bal *et al.* 2016)
- l. En el estudio de mayor peso, con 1595 pacientes (Uchiyama *et al.* 2019), se desarrolló la investigación en una población de Japón por lo que se administró dosis más bajas que las recomendadas para la población del SNS (45,8 % presentaron una dosificación distinta a la identificada en ficha técnica, inferior a 15 mg/día). Esta circunstancia podría infraestimar el efecto del tratamiento sobre la variable para la variable mortalidad
- m. Los estudios observacionales incluidos (Lasek-Bal *et al.* 2016, Uchuyama *et al.* 2018 y Paccinaroni *et al.* 2017) no incluyeron intervalos de confianza ni tamaño óptimo de información por lo que no presenta parámetros que permitan analizar adecuadamente la precisión de los resultados incluidos
- n. El estudio que aportó 7468 pacientes (Hanckey *et al.* 2012) es un análisis de subgrupo de un ECA pivotal de no inferioridad con sesgo de desgaste al presentar pérdidas de pacientes del 25 % en el grupo de intervención y 24 % en el grupo control. En el estudio se ha realizado el análisis por protocolo y por intención de tratar. El patrocinador procede de la industria farmacéutica que financia el análisis, participa en la elaboración del manuscrito (2 empleados fueron coautores)
- o. No es valorable al tener un solo estudio
- p. La medida del desenlace, la intervención y la población del estudio son similares a las evaluadas
- q. Escaso número de eventos, inferior a 200
- r. En 2180 pacientes de estudios observacionales se hallaron 92 eventos de nuevo ictus
- s. Escaso número de eventos: 65 en el grupo de rivaroxabán y 57 en el grupo de warfarina
- t. En 2180 pacientes de estudios observacionales se hallaron 69 eventos hemorrágicos graves
- u. La principal diferencia radica en la forma de medir la presencia de hemorragia leve y la inclusión de la "tendencia a la hemorragia" en un único estudio (Uchiyama *et al.* 2018). Esta tendencia se incluye con los eventos hemorrágicos leves
- v. En el estudio de mayor peso, con 1595 pacientes (Uchiyama *et al.* 2019), se desarrolló la investigación en una población de Japón por lo que se administró dosis más bajas que las recomendadas para la población del SNS (45,8 % presentaron una dosificación distinta a la identificada en ficha técnica, inferior a 15 mg/día). Se penaliza por esta circunstancia dado que la presencia de dosis inferior puede afectar a la presencia de hemorragias leves, infraestimando este parámetro

- w. En 1971 pacientes de estudios observacionales se hallaron 4 eventos de embolismo sistémico
- x. ECA fase 2 (estudio preliminar de eficacia); los pacientes y médicos responsables conocían el tratamiento asignado, se realizó un análisis modificado por intención de tratar (Hong *et al.* 2017)
- y. Ausencia de eventos en el grupo de rivaroxabán y en el grupo de warfarina
- z. Los estudios observacionales incluidos (Uchuyama *et al.* 2018 y Paccinaroni *et al.* 2017) no incluyeron intervalos de confianza ni tamaño óptimo de información por lo que no presenta parámetros que permitan analizar adecuadamente la precisión de los resultados incluidos

Referencias

- 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)
- 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>
- 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>
- 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>
- Paccinaroni 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>

Marcos EtD pregunta clínica n. ° 1

A continuación se incluyen las tablas EtD facilitadas al GEG para la elaboración de las recomendaciones. Las tablas de resultados EtD con información más detallada y perfiles de evidencia elaborados están disponibles en www.guiasalud.es. A pesar del interés por parte de la coordinación metodológica de incluir todos los resultados desagregados por género, se incluyó únicamente la escasa información disponible, situación que se pone de manifiesto en el apartado de Líneas de investigación futura con el objetivo de analizar los resultados por género siempre que sea posible. 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.

Las tablas de resultados (marcos EtD) se muestran a continuación.

Subpregunta 1. 1: Apixabán vs. Warfarina

¿Podría utilizarse APIXABÁN 5 mg 2 veces al día vs. WARFARINA (INR 2,0 – 3,0) para la prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular?	
POBLACIÓN	Pacientes con fibrilación auricular no valvular candidatos a prevención secundaria de ictus
INTERVENCIÓN	APIXABÁN 5 mg 2 veces al día
COMPARACIÓN	WARFARINA (INR 2,0 – 3,0)
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo AIT; embolismo sistémico; hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular; CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; medicación:comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Sistema Nacional de Salud
CONTEXTO	La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente entre la población mundial, con una edad media de las personas afectadas de 75 – 85 años (Camm <i>et al.</i> 2012). Las personas que padecen FA tienen 5 veces más riesgo de presentar un ictus isquémico cuando se compara con el riesgo de la población general 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 años (Informe de posicionamiento Terapéutico/IPT 2016) La administración de anticoagulantes orales es la intervención que produce una mayor disminución del riesgo de ictus en los pacientes con FA. El uso de anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina k (AVK) y, en concreto, la warfarina se ha asociado a una reducción del riesgo relativo de ictus del 60 – 70 % (Esenwa <i>et al.</i> 2015) El tratamiento mediante warfarina y acenocumarol aumenta el riesgo de hemorragia por lo que requiere controles periódicos en sangre del tiempo de protrombina y restricciones relacionadas con alimentos ricos en vitamina k (Van Brabandt <i>et al.</i> 2016). En los últimos años se han comercializado nuevos fármacos de administración oral que actúan de manera directa sin inhibir la vitamina k (anticoagulantes orales directos ACOD). Las ventajas potenciales que podrían presentar son: mayor efectividad, seguridad y menor necesidad de control de coagulación ya que cuando se administran los fármacos ACOD no se realiza 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)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	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 AVK (Paciaroni <i>et al.</i> 2017) En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó en el año 2018 1 526 340 estancias hospitalarias y 26 420 defunciones en 2018 (11 435 en hombres y 14 985 en mujeres), con una tasa de morbilidad hospitalaria de 236 / 100.000 habitantes; la tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en personas de ambos sexos con una edad de 25 y más años fue de 69,32 / 100.000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 07/01/2021)	
Efectos deseables ¿Son significativos los efectos deseables esperables?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	(Easton <i>et al.</i> 2012, Granger <i>et al.</i> 2011, Paciaroni <i>et al.</i> 2017) Ver Apéndice 1.1	Los efectos deseables incluyeron n = 16 ictus menos por cada 1000 pacientes tratados con apixabán y 9 fallecimientos menos por cualquier causa comparando con warfarina El estudio de efectividad no tuvo grupo control por lo que no se calculó el efecto absoluto. No se asumió como grupo control el dato del ensayo clínico al considerar que el escaso tamaño muestral del estudio observacional y el escaso número de eventos aportaría una información imprecisa Un registro sueco (Åsberg <i>et al.</i> 2013) publicó datos procedentes del <i>Stroke Register</i> (Riks-Stroke) desde 2001 hasta 2005, <i>National Patient Register</i> (NPR) de 1987 al 2005 y del <i>Cause of Death Register</i> para la fecha de fallecimiento, que incluyó los años 2001 al 2007 y para las

		causas de muerte de 2001 al 2004. 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 de sufrir un nuevo ictus que los tratados con antiplaquetarios. Los autores 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 En un estudio se analizaron los datos de un registro japonés (Kodani <i>et al.</i> 2016) que 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 la warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron: • Solo el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico • Se observó hemorragia grave en el 3,0 % de los pacientes En un estudio observacional (Xian <i>et al.</i> 2015) en 1487 pacientes de EE.UU. que participaron en el programa <i>Get With The Guidelines</i> (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 warfarina. 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) Al mostrar los resultados obtenidos en este marco, los miembros del GEG presentaron discrepancias considerables, estas diferencias se sintetizaron en un documento que recogiera las dificultades para obtener el consenso de grupo. Se adjunta en el Apéndice 1.1.2 (Discusión y consideraciones clínicas)
--	--	--

Efectos indeseables ¿Son significativos los efectos indeseables esperados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	(Easton <i>et al.</i> 2012, Granger <i>et al.</i> 2011, Paciaroni <i>et al.</i> 2017) Ver Apéndice 1.1	Los efectos indeseables incluyeron 16 hemorragias graves menos por cada 1000 pacientes tratados con apixabán comparados a tratarlos con warfarina
Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		Inicialmente la certeza sobre la evidencia fue considerada muy baja debido al riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión (valores del IC y escaso número de eventos) y al hecho de que uno de los patrocinadores del estudio (<i>Bristol-Myers</i>) declaró que algunos pacientes procedentes de centros de China recibieron el fármaco incorrecto, que se modificaron de manera intencionada los datos del registro y que faltaban datos de eventos adversos graves https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000TOC.cfm Sin embargo, tras celebrarse la reunión presencial, la mayoría de los miembros consideró que se podría aumentar la confianza en aquellas 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. Además, se hizo hincapié en la importancia de estas dos variables o desenlaces, consideradas de especial relevancia entre las variables críticas o claves

Valores

¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre cómo valora la población los desenlaces o variables principales?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importantes	Una revisión sistemática y su actualización posterior (MacLean <i>et al.</i> 2012, Lip <i>et al.</i> 2018) mostraron variabilidad alta en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes. La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio del paciente. Los pacientes parecieron conceder más importancia al riesgo de sufrir un nuevo ictus que al riesgo de sangrado Estos estudios mostraron 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 administraban ACO fueron la ausencia de interacción con comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración	Los pacientes que participaron como miembros del GEG consideraron varios desenlaces de importancia crítica o clave (además de los incluidos para la síntesis de los efectos beneficiosos o deseables y efectos no deseables). Sin embargo, no se localizaron estudios desde la perspectiva cuantitativa o cualitativa que los analizaran. A continuación, se muestran los desenlaces o 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 identificarlas y 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 un nuevo ictus • Satisfacción del paciente • ABVD • IAM no mortal y eventos cardiovasculares mayores • Aspectos psicosociales (aspectos psicológicos, deterioro de las relaciones sociales...) Dado que la mayoría del GEG consideró que los beneficios (9 muertes y 16 ictus menos por 1000) parecieron superar los riesgos y que el riesgo de hemorragia fue menor con apixabán que con warfarina (16 hemorragias menos por 1000) se consideró probable que la mayoría de los pacientes decidieran tomar apixabán en lugar de warfarina. Por tanto, probablemente no habría incertidumbre ni variabilidad importantes

Balance de efectos

¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé	Se consideraron 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 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) En el desenlace nuevo ictus se observó que favorecía la comparación (el estimador del efecto estuvo a favor del apixabán y el IC incluye valores a favor de la intervención, aunque el límite inferior del intervalo de confianza se encontró muy próximo al valor nulo). Este mismo caso ocurrió en el desenlace hemorragia grave 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. Aunque se observaron algunas diferencias, los estudios identificados presentaron riesgo de sesgos, fueron desarrollados en corto plazo de tiempo y fueron considerados de baja confianza. En general, los autores señalaron que podría considerarse que apixabán no era inferior a acenocumarol y warfarina y sería la primera opción terapéutica en un grupo de pacientes adecuadamente seleccionados, sin embargo, otros expertos hicieron hincapié en que la warfarina y el acenocumarol también eran alternativas terapéuticas a considerar, sobre todo en pacientes de novo	Los expertos consideraron que el balance de los efectos probablemente favorecía la intervención. En el desenlace o variable nuevo ictus el estimador del efecto estuvo a favor del apixabán y el IC incluyó valores a favor de la intervención En la variable mortalidad por cualquier causa, el estimador puntual del efecto estuvo a favor del apixabán, aunque los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención. Algunos expertos 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 IC Otros expertos presentaron discrepancias en este aspecto dado que la experiencia clínica posterior a la publicación del ensayo clínico les daba confianza en la utilización del apixabán. Siendo considerada baja confianza en los resultados del único ensayo clínico incluido no en la utilización habitual del fármaco. Consideraron que no existía correlación entre la utilización de apixabán y las limitaciones identificadas en la publicación. Discutieron sobre la posibilidad de aumentar la confianza en la evidencia al tratarse de un ensayo clínico, sin embargo, dadas las limitaciones relacionadas con la imprecisión y el número de casos se optó por aumentar la confianza solo en aquellas variables que su IC no incluyera el valor nulo

Recursos necesarios

¿Qué recursos son necesarios (costes)?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales																								
- Costes extensos - Costes moderados - Costes y ahorros despreciables - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé	La 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 presenta la siguiente información: <table><tr><th>ACENOCUMAROL</th><th>Precio venta al público con IVA</th></tr><tr><td>SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos</td><td>1,89</td></tr><tr><td>SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos</td><td>2,67</td></tr></table> <table><tr><th>APIXABÁN</th><th>Precio venta al público con IVA</th></tr><tr><td>ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos</td><td>30,29</td></tr><tr><td>ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos</td><td>90,86</td></tr><tr><td>ELIQUIS 5 mg comprimido recubierto con película, 60 comprimidos</td><td>90,86</td></tr></table> <table><tr><th>RIVAROXABÁN</th><th>Precio venta al público con IVA</th></tr><tr><td>XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos</td><td>30,29</td></tr><tr><td>XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos</td><td>90,86</td></tr><tr><td>XARELTO 15 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos</td><td>84,8</td></tr><tr><td>XARELTO 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos</td><td>84,8</td></tr></table>	ACENOCUMAROL	Precio venta al público con IVA	SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos	1,89	SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos	2,67	APIXABÁN	Precio venta al público con IVA	ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos	30,29	ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos	90,86	ELIQUIS 5 mg comprimido recubierto con película, 60 comprimidos	90,86	RIVAROXABÁN	Precio venta al público con IVA	XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos	30,29	XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	90,86	XARELTO 15 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	84,8	XARELTO 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	84,8	La sustitución del acenocumarol por los fármacos ACOD supondría mayor uso de recursos (por el coste de fármacos muy superior que se puede observar en la tabla adjunta y ciertos ahorros por no requerir consultas de control de pacientes). Sin embargo, serían necesarios análisis de coste-efectividad basados en evidencias sólidas sobre la efectividad y/o eficacia Tras facilitar esta información los expertos solicitaron información adicional sobre recursos y costes, por lo que el experto economista realizó el análisis que se incluye en el capítulo clínico correspondiente
ACENOCUMAROL	Precio venta al público con IVA																									
SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos	1,89																									
SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos	2,67																									
APIXABÁN	Precio venta al público con IVA																									
ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos	30,29																									
ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos	90,86																									
ELIQUIS 5 mg comprimido recubierto con película, 60 comprimidos	90,86																									
RIVAROXABÁN	Precio venta al público con IVA																									
XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos	30,29																									
XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	90,86																									
XARELTO 15 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	84,8																									
XARELTO 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	84,8																									

DABIGATRÁN	Precio venta al público con IVA
PRADAXA 110 mg 60 x 1, cápsulas duras	98,35
PRADAXA 110 mg 30 x 1, cápsulas duras	49,17
PRADAXA 110 mg 10 x 1, cápsulas duras	16,39
PRADAXA 75 mg 10 x 1, cápsulas duras	16,39
PRADAXA 75 mg 30 x 1, cápsulas duras	49,17
PRADAXA 75 mg 60 x 1, cápsulas duras	98,35
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 10 cápsulas	15,14
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	45,43
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	90,86
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 10 cápsulas	15,14
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	45,43
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	90,86
PRADAXA 150 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	90,86
PRADAXA 150 mg cápsulas duras, 6 tiras de blíster (60 x 1 cápsula)	98,35
EDOXABÁN	Precio venta al público con IVA
LIXIANA 15 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos	29,04
LIXIANA 30 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	81,3
LIXIANA 60 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	81,3

Equidad ¿Cuál es el impacto en la equidad?																										
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales																								
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No lo sé	En la búsqueda en la base de datos del INE se ha localizado información respecto a las enfermedades cerebrovasculares (entre las que estarían incluidos los distintos tipos de ictus) aunque no se han podido recuperar los datos aislados de ictus por lo que no fue posible el análisis por sexo y edad. Se han localizado datos de trastornos de la conducción y disritmias (en los que estaría incluida la fibrilación auricular) y solo un resultado con una codificación específica de FA (n.º de defunciones correspondientes al año 2016) Los datos de morbilidad relacionada con FA y enfermedades cerebrovasculares, por sexo, en el año 2016 en España fueron los siguientes (Fuente consultada INE 6 09 2018): <table> <tr> <th>Enfermedades cerebrovasculares</th><th>Mujeres</th><th>Hombres</th></tr> <tr> <td>Morbilidad hospitalaria (estancia hospitalaria)</td><td>575 675</td><td>663 658</td></tr> <tr> <td>Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10⁵)</td><td>207</td><td>248</td></tr> <tr> <td>Defunciones</td><td>15 566</td><td>11 556</td></tr> <tr> <th>Trastornos de la conducción y disritmias</th><th>Mujeres</th><th>Hombres</th></tr> <tr> <td>Morbilidad hospitalaria (estancia hospitalaria)</td><td>175 513</td><td>206 889</td></tr> <tr> <td>Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10⁵)</td><td>149</td><td>189</td></tr> <tr> <td>Defunciones</td><td>4 095</td><td>2 117</td></tr> </table>	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 (estancia hospitalaria)	175 513	206 889	Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10 ⁵)	149	189	Defunciones	4 095	2 117	Los pacientes incluidos en los estudios seleccionados para responder a nuestra pregunta fueron en su mayoría hombres. Es posible que esta circunstancia refleje infradiagnóstico e infratratamiento del ictus en las mujeres conllevando una peor expectativa de vida asociada a una peor calidad de la misma. Si esto fuese así, el hecho de no diagnosticar a tiempo a un subgrupo de pacientes candidatas a recibir tratamiento, impediría la identificación de subgrupos con condiciones clínicas especiales y que podría beneficiarse en mayor medida de la administración de un determinado tratamiento debido a su edad, discapacidad... Dos expertas consideraron necesaria realizar investigación para determinar aspectos que afectan especialmente a las mujeres, como el cálculo de la dosis de nuevos anticoagulantes orales en mujeres con bajo peso
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 (estancia hospitalaria)	175 513	206 889																								
Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10 ⁵)	149	189																								
Defunciones	4 095	2 117																								

	La Guía para la prevención del ictus en mujeres señala que en EE.UU. se produjeron 128 842 muertes relacionadas con el ictus en 2009, de ellas 76 769 (59,6 %) ocurrieron en mujeres, sin embargo aún no existen registros o sistemas nacionales de vigilancia de enfermedades cardiovasculares (ECV), donde se recoja la información de forma específica de sexo y edad, del mismo modo que no se han incluido de forma rutinaria en los estudios publicados (Bushnell <i>et al.</i> 2014). Los autores señalaron que como las mujeres tienden a presentar ictus a mayor edad y una esperanza de vida más larga, las tasas ajustadas por edad podrían ser engañosas y subestimar la carga total del ictus; del mismo modo, señalan la relevancia de la raza / etnia al observarse tasas más altas de ictus entre los afroamericanos y los hispanos	
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptada por las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Un estudio mostró un análisis en 2229 pacientes en EE.UU., 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 debían tomar su tratamiento, el 4 % no sabía cómo volver a obtener los fármacos y el 5% no sabía la razón por la que los tomaban (West <i>et al.</i> 2012). Los pacientes que menos entendían y conocían los aspectos concretos sobre su medicación fueron los más ancianos. Además, observaron que los pacientes afroamericanos y procedentes de hospitales universitarios presentaron menos información por escrito mediante informe clínico. No se realizaron análisis en función del género, nivel cultural, acceso a rehabilitación, atención continuada tras el alta, etc. No se localizaron más estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados. Esta misma circunstancia sucedió en el resto de los aspectos cualitativos explorados	Dado el impacto que ocasiona el ictus en los pacientes y la percepción de la enfermedad peor de lo que esperaban, el conocimiento del riesgo de un nuevo ictus asociado a FA debería implicar una adherencia elevada al tratamiento preventivo. En un registro de pacientes se mostró una elevada adherencia (> 90 %) al tratamiento anticoagulante para la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA (Luger <i>et al.</i> 2015) En general los expertos consideraron que los pacientes y los profesionales aceptarían la prescripción de apixabán como prevención secundaria del ictus

Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		Para la valoración de la factibilidad y viabilidad de la implementación de la intervención se facilitaron a los expertos documentos elaborados por diferentes asociaciones y sociedades científicas. Asimismo, los expertos (fundamentalmente los coordinadores clínicos) nos facilitaron aquellos documentos considerados de más reciente publicación (actuando como agentes informantes de publicaciones relevantes) y documentos clave Se utilizaron las guías publicadas por: Asociaciones Americanas del Corazón y del Ictus (AHA/ASA) para la atención temprana a los pacientes con ictus agudo (Powers <i>et al.</i> 2018) Sociedad Europea de Cardiología (ESC), en colaboración con la Asociación Europea de Cirugía Cardio Torácica (EACTS) y con especial contribución de la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA) de 2016 (Kirchhof P <i>et al.</i> 2016) La guía del <i>American College of Chest Physicians</i> (Lip <i>et al.</i> 2018): <i>The Canadian Stroke Best Practice Recommendations for the Secondary Prevention of Stroke</i> (Wein <i>et al.</i> 2018) 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 FA (Vanacker <i>et al.</i> 2017) Un experto clínico 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

Apéndice 1. 1: Apixabán vs. Warfarina

Desenlaces y seguimiento	Nº de participantes y tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con WARFARINA	La diferencia de riesgo con APIXABÁN
Mortalidad por cualquier causa seguimiento: media 1,8 años^a	3436 (1 ECA)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,d,e,f}	HR 0,89 (0,70 a 1,12)	Población estudio	
				86 por 1000	9 menos por 1000 (25 menos a 10 más)
Nuevo ictus seguimiento: media 1,8 años^{g,h}	3436 (1 ECA)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,f,i}	HR 0,71 (0,52 a 0,98)	Población estudio	
				57 por 1000	16 menos por 1000 (27 menos a 1 menos)
Hemorragia grave seguimiento: media 1,8 años^j	3436 (1 ECA)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,f,k}	HR 0,73 (0,55 a 0,98)	Población estudio	
				61 por 1000	16 menos por 1000 (27 menos a 1 menos)
Nuevo AIT seguimiento: media 90 días	380 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,l,m,n}	No estimable	Población estudio	
				0 por 1000	0 menos por 1000 (0 menos a 0 menos)
Embolismo sistémico seguimiento: media 90 días	380 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{l,m,n}	No estimable	Población estudio	
				0 por 1000	0 menos por 1000 (0 menos a 0 menos)

a. En un estudio observacional con serio riesgo de sesgo se hallaron 9 eventos en 390 pacientes

b. Evidencia indirecta relacionada con la población (se incluyeron pacientes de 4 regiones geográficas –América del norte, latinoamérica, Europa y Asia-pacífico– en los que los sistemas de salud presentan diferencias en los estándares asistenciales, sin que desagreguen los datos considerando este aspecto, o indiquen la proporción de los mismos, presentando datos procedentes de un centro de China cuestionados por la FDA); el periodo de seguimiento es corto para la evaluación habitual de los pacientes

c. Número de estudios insuficiente para valorar el sesgo de publicación

d. El IC del efecto absoluto incluye importantes beneficios y riesgos

e. Escaso número de eventos: 129 eventos en el grupo de apixabán y 150 eventos en el grupo de warfarina

f. Análisis de subgrupo de un ensayo pivotal; sesgo de desgaste por pérdidas del 22 % en el grupo de intervención y 26 % en el grupo control

g. Solo incluye a los pacientes con ictus isquémico

h. En un estudio observacional con serio riesgo de sesgo se hallaron 10 eventos en 390 pacientes

- i. Escaso número de eventos: 69 eventos en el grupo de apixabán y 99 eventos en el grupo de warfarina
- j. En un estudio observacional se hallaron 5 eventos en 380 pacientes
- k. Escaso número de eventos: 77 eventos en el grupo de apixabán y 106 eventos en el grupo de warfarina
- l. Sesgo de confusión (no se especifica el tratamiento de comorbilidades y no se reflejan las interacciones con otros fármacos); dudoso sesgo de selección y de memoria (seguimiento telefónico o cara a cara)
- m. Evidencia indirecta relacionada con la población (se incluyeron pacientes de 35 unidades de ictus de Europa, Estados Unidos y Asia, con sistemas sanitarios de estándares diferentes sin especificar los datos desagregados) y con la ausencia de comparador
- n. Escaso número de eventos: 3 eventos en 380 pacientes que tomaron apixabán.

Apéndice 1.1.2: Discusión y consideraciones clínicas Apixabán

La elaboración de la recomendación generó un foco muy importante de discusión en el GEG por varios motivos que se detallan a continuación:

El principal motivo de discusión y dificultad de acuerdo procedió de la redacción de la recomendación. El GEG al completo estuvo de acuerdo en la reunión grupal del 24 junio 2020 en considerar que se trataba de una recomendación a favor de la intervención (apixabán para la prevención secundaria del ictus), sin embargo, hubo matices que enquistaron la finalización del capítulo. El principal matiz de desencuentro fueron las consideraciones de 2 miembros del GEG que expresaron su temor ante la presentación de la recomendación de forma individual en la tabla resumen inicial. Este temor se debía a que consideraron que podrían desviar de forma masiva la prescripción a apixabán de pacientes que estuvieran bien controlados con warfarina o acenocumarol o que pudieran beneficiarse del inicio con ellos. Estos expertos añadieron que ellos consideraban la warfarina o el acenocumarol medicamentos adecuados y disponibles para su prescripción, siendo una opción (previa valoración del paciente) para la prevención secundaria del ictus. La mayoría de los miembros del GEG consideraron que la recomendación acordada en la reunión recogía adecuadamente la práctica clínica habitual y eran recomendaciones similares a las que se podrían localizar en documentos de consulta y referencia de los profesionales por lo que no compartían la preocupación expresada.

Del mismo modo, uno de estos dos expertos propuso incluir las limitaciones actuales de prescripción que se registran en los documentos de visado, como ejemplo, se consideró el documento de nuevos anticoagulantes del SAS donde se pone de manifiesto la necesidad de valorar de forma previa a la prescripción el control de INR (entre 2 y 3 más del 70% del tiempo en un rango terapéutico), el riesgo de hemorragia elevado o con antecedentes, la comorbilidad e interacciones con otros fármacos y la función renal. Este último aspecto también fue reseñado por uno de los miembros del GEG aunque únicamente como “consideración clínica relevante”. En la reunión no se consideró como una información relevante que tuviera que ir en la recomendación en sí, pudiendo incluirse como consideración. Finalmente se optó por incluirlas en este apartado.

Durante la reunión algunos miembros del GEG realizaron comentarios sobre el decalaje entre la evidencia procedente del ensayo clínico pivotal que inició la prescripción y la experiencia tras años de utilización de los fármacos. Algunos miembros del GEG pusieron de manifiesto que la ausencia de confianza en el ensayo clínico incluido no se correlacionaba con la confianza en la utilización del fármaco ya que formaba parte de la práctica habitual. Miembros del GEG señalaron que una vez que un fármaco estaba disponible para su prescripción no se solían realizar ensayos clínicos *a posteriori* por lo que modificar la evidencia inicial era complejo. Por otra parte, al analizar el ensayo con criterios GRADE, la presencia de ensayos clínicos sobre eficacia era el centro del análisis, teniendo menor relevancia la efectividad y la información procedente de series y registros. Indicaron la necesidad de incorporar los resultados de vida real para modificar la evidencia inicial, fundamentalmente cuando tras la publicación del ensayo clínico habían transcurrido años. Se consideró que para las Administraciones públicas podría ser una oportunidad involucrarse en la creación de evidencia al ser organismos independientes y sin ánimo de lucro. Cabe señalar que los miembros del GEG mencionados en el primer párrafo consideraron muy relevante hacer hincapié en que los resultados proporcionados por el ensayo clínico presentaban para ellos muy baja confianza debido a la inclusión de datos procedentes de un centro de China cuestionados por la FDA. La coordinación metodológica puso de manifiesto que este aspecto fue incluido y considerado desde el primer momento en la elaboración del marco EtD y el perfil de evidencia facilitados al GEG para la elaboración de las recomendaciones.

Algunos miembros de GEG propusieron incluir otros documentos en la síntesis como guías de referencia de ámbito nacional e internacional y un metaanálisis. Esta propuesta se consideró parcialmente ya que las Guías relevantes se incluyeron en la síntesis del marco EtD, no pudiendo incluirse el metaanálisis citado al no cumplir los criterios de inclusión propuestos.

Cabe señalar, en otro orden de cosas, las siguientes:

- Se acordó iniciar la síntesis de los resultados con la variable o desenlace nuevo ictus, al considerarse de especial interés entre todas las variables o desenlaces críticos.
- Aunque se priorizó la comparación de apixabán vs. aspirina para su análisis finalmente se excluyó por considerarse que la comparación no se daba en la clínica habitual.
- Aunque intentó identificarse evidencia cuantitativa y cualitativa para poder realizar recomendaciones por subgrupos y diferenciados por edad y sexo, no fue posible.
- En relación con las propuestas para la investigación futura, el GEG propuso analizar la eficacia comparada de los anticoagulantes cuando la heterogeneidad de los estudios lo permitieran (evidencia directa) así como la efectividad con datos reales.

- El GEG consideró que las prioridades de investigación deberían tener como objetivo mejorar la confianza en los resultados mediante estudios de mayor potencia y calidad. Realizar estos análisis podría permitir la realización de estudios económicos rigurosos (coste-eficacia, coste-utilidad) que facilitarían su adecuada implementación.
- Todas estas consideraciones y matices de la reunión fueron recogidos en forma de documento borrador y enviado para su valoración a la coordinación clínica dado que algunas propuestas continuaron manteniéndose como discrepancias. Con el objetivo de recoger sugerencias y áreas de mejora se celebró una reunión mediante video conferencia (16 de octubre 2020). En esta reunión se analizaron principalmente los aspectos recogidos en los dos primeros párrafos de este apartado y que suponían una situación de bloqueo para la finalización de la guía (temor del desvío de la prescripción y la inclusión de información adicional extraída de ficha técnica o visado). La coordinación clínica analizó las propuestas y valoró finalmente no incluirlas por las consideraciones mostradas a continuación:
- La recomendación elaborada y candidata a modificarse procedía del acuerdo de los miembros del GEG y recogía la opinión del grupo de forma mayoritaria.
- La recomendación elaborada reflejaba adecuadamente la evidencia procedente del único ensayo clínico incluido y el análisis realizado por la coordinación metodológica.
- La ficha técnica no cumplía los criterios de inclusión y exclusión propuestos para la selección de la literatura publicada. La coordinación clínica consideró que debería seguirse la misma línea argumental que se había utilizado anteriormente con otras propuestas documentales como con el metaanálisis propuesto en la reunión del 24 de junio.
- La coordinación clínica consideró que la recomendación realizada con la evidencia procedente del ensayo clínico incluido era coherente con la práctica clínica y con las guías de referencia de los profesionales, poniendo de manifiesto que la confianza atribuida en la recomendación de la guía era más baja que la que se encontraba habitualmente en los documentos considerados de referencia, siendo esto debido a la valoración mediante criterios GRADE realizada por la coordinación metodológica, no suponiendo este aspecto ninguna situación de bloqueo.
- Tras sopesarlo, la coordinación clínica consideró como mejor opción no incluir información sobre situaciones concretas indicadas o contraindicadas ya que la casuística podría ser muy extensa y con alta probabilidad de olvidar alguna importante, asimismo, realizaron una consideración sobre la posibilidad de incluir en la recomendación el matiz de “atención individualizada”. Esta consideración se centró en que la atención sanitaria era realizada por profesionales y se desarrollaba atendiendo a las circunstancias de cada paciente por lo que no tendría cabida en la recomendación incluir que la elección del tratamiento anticoagulante debía ser “individualizada” ya que era la práctica habitual en cualquier patología y tratamiento.

Referencias

- 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>
- Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Online]. 2014 May [citado mayo 2021];45(5):1545-88. URL: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48>
- 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>
- 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.
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>

- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsvigoulis 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>
- 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.
- 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>
- 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

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>

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>

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>

Subpregunta 1. 2: Dabigatrán 110 mg / 12 horas vs. Warfarina

¿Podría utilizarse DABIGATRÁN 110 mg/12 horas vs. WARFARINA (INR 2,0–3,0) para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular?	
POBLACIÓN	Pacientes en prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular
INTERVENCIÓN	DABIGATRÁN 110 mg / 12 horas
COMPARACIÓN	WARFARINA (INR 2,0 – 3,0)
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; Hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; Infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus); CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...; reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Sistema Nacional de Salud
CONTEXTO	La administración de anticoagulantes orales es la intervención que produce una mayor disminución del riesgo de ictus en los pacientes con fibrilación auricular (FA). La utilización de anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina k (AVK) y, en concreto, la warfarina se ha asociado a una reducción del riesgo relativo de ictus del 60-70 % (Diener <i>et al.</i> 2021) Otros anticoagulantes AVK como acenocumarol son utilizados con frecuencia en el Sistema Nacional de Salud El mecanismo de acción del acenocumarol 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; este efecto produce un 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 k (Van Brabandt <i>et al.</i> 2016) En los últimos años se han comercializado nuevos fármacos de administración oral que actúan de manera directa sin inhibir la vitamina k (anticoagulantes orales directos ACOD). Las ventajas potenciales que podrían presentar son: mayor efectividad, seguridad y menor necesidad de control de coagulación. 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)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	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 años (Camm AJ <i>et al.</i> 2012). La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente entre la población mundial, con una edad media entre las personas afectadas de 75 – 85 años (Informe de posicionamiento terapéutico, UT_ACOD/V5/2111). Las personas que padecen FA tienen 5 veces más riesgo de presentar un ictus isquémico cuando se compara con el riesgo de la población general En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó en el año 2018 1 526 340 estancias hospitalarias y 26 420 defunciones en 2018 (11 435 en hombres y 14 985 en mujeres), con una tasa de morbilidad hospitalaria de 236 / 100 000 habitantes; la tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en personas de ambos sexos con una edad de 25 y más años fue de 69,32 / 100 000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 07/01/2021) 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 AVK (Paciaroni <i>et al.</i> 2017)	

Efectos deseables

¿Cuán significativos son los efectos deseables anticipados?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	(Diener <i>et al.</i> 2011) Ver Apéndice 1.2.1	Los efectos deseables incluyeron 5 nuevos ictus, 25 muertes por cualquier causa y 21 muertes por causa vascular menos por cada 1000 pacientes tratados con dabigatrán comparado con warfarina Un registro sueco publicó datos procedentes del <i>Stroke Register</i> (Riks-Stroke) desde 2001 hasta 2005, <i>National Patient Register</i> (NPR) de 1987 al 2005 y <i>Cause of Death Register</i> para la fecha de fallecimiento, que incluyó los años 2001 al 2007 y para las causas de muerte de 2001 al 2004 (Åsberg S <i>et al.</i> 2013). 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 de sufrir un nuevo ictus que los tratados con antiplaquetarios. Los autores 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 En un estudio observacional en 1487 pacientes de EE.UU. que participaron en el programa <i>Get With The Guidelines</i> (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 warfarina (Xian Y <i>et al.</i> 2015). En los pacientes tratados con warfarina se observó un riesgo (HR) de 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 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)

Efectos indeseables ¿Cuán significativos son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	(Diener <i>et al.</i> 2011) Ver Apéndice 1.2.1	Los efectos indeseables incluyeron 27 eventos de hemorragia grave menos y 3 eventos de infarto agudo de miocardio más por cada 1000 pacientes tratados con dabigatrán frente a warfarina En un estudio se analizaron los datos de un registro japonés que incluyó 7 406 pacientes con FA no valvular y con 2 años de seguimiento, hasta su fallecimiento o hasta sufrir un ictus (Kodani E <i>et al.</i> 2016). Se analizaron las tasas y efectos de la warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron: • Solo el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico • Se observó hemorragia grave en el 3 % de los pacientes
Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluído	La certeza general de la evidencia fue considerada muy baja, debido a limitaciones por riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión Para los desenlaces nuevo ictus e infarto de miocardio, las limitaciones por imprecisión fueron consideradas muy serias, debido al escaso n.º de eventos, escaso tamaño muestral y al estar incluido el valor nulo en el IC del 95 % tanto del efecto absoluto como el relativo Para los desenlaces mortalidad por cualquier causa y mortalidad de causa vascular, así como para el desenlace hemorragia grave, se consideraron limitaciones serias por imprecisión, debido al escaso n.º de eventos y escaso tamaño muestral	

Valores

¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante	Una revisión sistemática y su actualización posterior presentaron una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes (MacLean S <i>et al.</i> 2012; Lip GYH <i>et al.</i> 2018). La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio del paciente. Los pacientes parecieron conceder más importancia al riesgo de sufrir un nuevo ictus que al riesgo de sangrado. Estos estudios muestran 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 administran ACO, son la ausencia de interacción con la comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración.	Los siguientes desenlaces fueron considerados de importancia crítica para los pacientes, con una valoración media por parte de los componentes del panel entre 7 y 9: nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; Hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; Infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus). Los desenlaces considerados importantes, con una puntuación obtenida entre 5 y 6 fueron los siguientes: CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa. Los pacientes puntuaron todas las variables como críticas o claves y manifestaron una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, por ejemplo hemorragia. Es probable que los pacientes no presenten incertidumbre ni variabilidad importante respecto a la importancia de los desenlaces.

Balance de efectos

El balance entre efectos deseables e indeseables, ¿es favorable a la intervención o a la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé	Los valores no son concluyentes a favor o en contra de la intervención para los desenlaces nuevo ictus e infarto de miocardio: en el desenlace nuevo ictus el estimador puntual del efecto está a favor de dabigatrán 110 mg y en el desenlace infarto de miocardio está en contra, aunque el IC del 95 % del efecto relativo y la diferencia de riesgo absoluto entre dabigatrán 110 mg y warfarina cruzaron el umbral del efecto nulo en ambos desenlaces Los valores son concluyentes a favor de dabigatrán 110 mg para la mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular y hemorragia grave: el estimador puntual del efecto está a favor de dabigatrán y el IC del 95 % en los efectos absoluto y relativo no incluyó el valor nulo en ninguno de estos desenlaces	

Recursos necesarios

¿Qué recursos son necesarios (costes)?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales						
○ Costes extensos ○ Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé	La 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 presenta la siguiente información: <table><tr><th>ACENOCUMAROL</th><th>Precio venta al público con IVA</th></tr><tr><td>SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos</td><td>1,89</td></tr><tr><td>SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos</td><td>2,67</td></tr></table>	ACENOCUMAROL	Precio venta al público con IVA	SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos	1,89	SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos	2,67	La sustitución del acenocumarol por los fármacos ACOD supondría mayor uso de recursos (por el coste de fármacos muy superior que se puede observar en la tabla adjunta y ciertos ahorros por no requerir consultas de control de pacientes). Sin embargo, serían necesarios análisis de coste-efectividad basados en evidencias sólidas sobre la efectividad y/o eficacia. 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 efectividad (Bonet Pla A <i>et al.</i> 2013;
ACENOCUMAROL	Precio venta al público con IVA							
SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos	1,89							
SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos	2,67							

	APIXABÁN		Precio venta al público con IVA
	ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos		30,29
	ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos		90,86
	ELIQUIS 5 mg comprimido recubierto con película, 60 comprimidos		90,86
	RIVAROXABÁN		Precio venta al público con IVA
	XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos		30,29
	XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos		90,86
	XARELTO 15 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos		84,8
	XARELTO 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos		84,8
	DABIGATRÁN		Precio venta al público con IVA
	PRADAXA 110 mg 60 x 1, cápsulas duras		98,35
	PRADAXA 110 mg 30 x 1, cápsulas duras		49,17
	PRADAXA 110 mg 10 x 1, cápsulas duras		16,39
	PRADAXA 75 mg 10 x 1, cápsulas duras		16,39
	PRADAXA 75 mg 30 x 1, cápsulas duras		49,17
	PRADAXA 75 mg 60 x 1, cápsulas duras		98,35
	PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 10 cápsulas		15,14
	PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 30 cápsulas		45,43
	PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 60 cápsulas		90,86
	González-Juanatey JR <i>et al.</i> 2012; Carles M <i>et al.</i> 2015; Monreal-Bosch M <i>et al.</i> 2017). En concreto, el análisis de impacto presupuestario realizado por los Bonet Plá <i>et al.</i> estimó que la sustitución generalizada de acenocumarol por Dabigatrán a dosis de 110 mg. Implicaba un coste de 1 037 €/año/paciente ya que con acenocumarol el coste era de 300 €/paciente/año y con dabigatrán 1 337 € / 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. Se presentan los precios de los fármacos para aportar información en este sentido		

	DABIGATRÁN		Precio venta al público con IVA
	PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 10 cápsulas		15,14
	PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 30 cápsulas		45,43
	PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 60 cápsulas		90,86
	PRADAXA 150 mg cápsulas duras, 60 cápsulas		90,86
	PRADAXA 150 mg cápsulas duras, 6 tiras de blíster (60 x 1 cápsula)		98,35
	EDOXABÁN		Precio venta al público con IVA
	LIXIANA 15 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos		29,04
	LIXIANA 30 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos		81,3
	LIXIANA 60 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos		81,3
Equidad			
¿Cuál es el impacto en la equidad?			
Juicio	Evidencia de investigación		Consideraciones adicionales
- o Reducido - o Probablemente reducido - o Probablemente ningún impacto - o Probablemente aumentado - o Aumentado - o Varía - o No lo sé	En la búsqueda en la base de datos del INE se ha localizado información respecto a las enfermedades cerebrovasculares (entre las que estarían incluidos los distintos tipos de ictus) aunque no se han podido recuperar los datos aislados de ictus. Además, se han localizado los datos de trastornos de la conducción y disritmias (en los que estaría incluida la fibrilación auricular) y solo un resultado con una codificación específica de FA (n.º de defunciones correspondientes al año 2016) Datos de morbilidad relacionada con FA y enfermedades cerebrovasculares en el año 2016 en España (Fuente consultada INE 6 09 2018):		Los pacientes incluidos en el estudio seleccionado para responder a nuestra pregunta, son en su mayoría hombres. Es posible que esta circunstancia refleje infradiagnóstico e infratratamiento del ictus en las mujeres conllevando una peor expectativa de vida asociada a una peor calidad de la misma. Si esto fuese así, el hecho de no diagnosticar a tiempo a un subgrupo de pacientes candidatas a recibir tratamiento, impediría la identificación de subgrupos con condiciones clínicas especiales y que podría beneficiarse en mayor medida de la administración de un determinado tratamiento debido a su edad, discapacidad...

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 (estancia hospitalaria)	175 513	206 889
Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10 ⁵)	149	189
Defunciones	4 095	2 117

La Guía para la prevención del ictus en mujeres señala que en EE.UU. se produjeron 128 842 muertes relacionadas con el ictus en 2009, de ellas 76 769 (59,6 %) ocurrieron en mujeres, sin embargo aún no existen registros o un sistema nacional de vigilancia de enfermedades cardiovasculares (ECV), donde se recoja la información de forma específica de género y edad, del mismo modo que no se han incluido de forma rutinaria en los estudios publicados (Bushnell C *et al.* 2014). Los autores señalaron que como las mujeres tienden a presentar ictus a mayor edad y una esperanza de vida más larga, la tasas ajustadas por edad podrían ser engañosas y subestimar la carga total del ictus; del mismo modo, señalan la relevancia de la raza / etnia al observarse tasas más altas de ictus entre los afroamericanos y los hispanos.

Los autores de la Guía para la prevención del ictus en mujeres señalaron la necesidad de investigación para determinar aspectos que afectan especialmente a las mujeres, como el cálculo de la dosis de nuevos anticoagulantes orales en mujeres con bajo peso y con comorbilidades como la insuficiencia renal.

Aceptabilidad

¿La intervención es aceptada por las partes interesadas?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Un estudio mostró un análisis en 2229 pacientes, 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 (West A <i>et al.</i> 2012). Los pacientes que menos entendían y conocían los aspectos concretos sobre su medicación fueron los más ancianos. Además observaron que los pacientes afroamericanos y procedentes de hospitales universitarios presentaron menos información por escrito mediante informe clínico. No se realizaron análisis en función del género, nivel cultural, acceso a rehabilitación, atención continuada tras el alta, etc. En un registro de pacientes se mostró una elevada adherencia (> 90 %) al tratamiento anticoagulante para la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA (Luger S <i>et al.</i> 2015) La mayoría de las GPC localizadas (AHA/ASA; ESC/EACTS; NICE; American College of Chest Physicians; The Canadian Stroke Best Practice Recommendations for the Secondary Prevention of Stroke) recomiendan la utilización de los ACOD para la prevención secundaria de ictus (Lip GYH <i>et al.</i> 2018; Kernan WN <i>et al.</i> 2015; Powers <i>et al.</i> 2018; NICE 2012; Kirchhof P <i>et al.</i> 2016; NICE 2014; Wein T <i>et al.</i> 2018, Klijn CJ <i>et al.</i> 2019)	Dado el impacto que ocasiona el ictus en los pacientes y la percepción de la enfermedad peor de lo que esperaban, el conocimiento del riesgo de un nuevo ictus asociado a FA debe implicar una adherencia elevada al tratamiento preventivo El tratamiento probablemente sea mejor aceptado por la población por la comodidad de uso (no requiere monitorización de los niveles) y la escasa interferencia con alimentos y otros fármacos

Viabilidad

¿Es factible implementar la intervención?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Un estudio utilizó los datos de un registro de pacientes procedentes de una unidad de ictus, diagnosticados en la mayoría de los casos de FA (Vanacker P <i>et al.</i> 2017). Un profesional (<i>coach</i>) administró sesiones de entrenamiento de 20 minutos de duración, con formación sobre la enfermedad, medicación, complicaciones y dudas en el cuidado. Se programó una visita en las primeras 48 h tras el ingreso en el hospital y otra durante el resto del tiempo del ingreso. En el seguimiento telefónico tras el alta, los participantes fueron contactados a las 2 semanas y al 1, 3, 6 y 12 meses (si se consideró necesario, se realizó seguimiento en consulta ambulatoria). Se evaluó la evolución clínica, las necesidades, la adherencia terapéutica (de forma subjetiva) y la reintegración del paciente con una versión adaptada de la lista de verificación posterior al ictus de la OMS Se concluyó que la mejora adicional de los programas actuales de prevención secundaria del ictus y la atención al alta puede generar un beneficio adicional para la salud. Un programa individualizado de ictus podría implementarse de manera factible	Se han detectado posibles barreras relacionadas con el tratamiento anticoagulante en general, entre ellas está el posible rechazo a un fármaco, necesidad de controles, seguimientos o pruebas, limitaciones dietéticas, problemas de tolerancia, etc.

Apéndice 1.2.1: Dabigatrán 110 mg / 12 horas vs. Warfarina

Desenlaces y seguimiento	N.º de participantes y tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con WARFARINA (INR 2,0-3,0)	La diferencia de riesgo con DABIGATRÁN 110 mg/12 horas
Nuevo ictus seguimiento: media 2 años	2 390 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c,d,e}	RR 0,90 (0,63 a 1,29)	Población estudio	
				49 por 1000	5 menos por 1000 (18 menos a 14 más)
Mortalidad por cualquier causa seguimiento: media 2 años	2 390 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c,e}	RR 0,72 (0,54 a 0,95)	Población estudio	
				90 por 1000	25 menos por 1000 (41 menos a 4 menos)
Mortalidad de causa vascular seguimiento: media 2 años	2 390 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c,e}	RR 0,64 (0,45 a 0,93)	Población estudio	
				59 por 1000	21 menos por 1000 (32 menos a 4 menos)
Hemorragia grave seguimiento: media 2 años	2 390 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c,e}	RR 0,67 (0,49 a 0,91)	Población estudio	
				81 por 1000	27 menos por 1000 (41 menos a 7 menos)
Infarto de miocardio seguimiento: media 2 años	2 390 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c,d}	RR 1,20 (0,61 a 2,37)	Población estudio	
				13 por 1000	3 más por 1000 (5 menos a 17 más)

- a. Análisis de subgrupo de un ensayo pivotal de no inferioridad
- b. Evidencia indirecta relacionada con la población (se incluyeron pacientes de 6 regiones geográficas -América del norte, Sudamérica, Europa occidental, Europa central, Asia del sur y Asia oriental- en las que los sistemas de salud presentan diferencias en los estándares asistenciales, sin que se desagreguen los datos considerando este aspecto, o indiquen la proporción de los mismos); evidencia indirecta relacionada con la intervención, ya que se permitió el uso de quinidina hasta que fue modificado el protocolo a los dos años de inicio del ensayo por sospecha de interacción; el periodo de seguimiento es corto para la evaluación habitual de los pacientes con la enfermedad de interés
- c. Tamaño de la muestra insuficiente, escaso número de eventos
- d. El IC del efecto relativo y absoluto incluye el efecto nulo con beneficios y riesgos importantes
- e. Número de estudios insuficiente para evaluar el sesgo de publicación

Apéndice 1.2.2: Discusión y consideraciones clínicas sobre Dabigatrán

Durante la celebración de la reunión del GEG el 24 de junio de 2020, un miembro del grupo de trabajo planteó la elaboración de un marco de evidencia específico para cada una de las dosis de dabigatrán utilizadas para la prevención secundaria de ictus (150 mg dos veces al día y 110 mg dos veces al día). Todos los miembros del GEG estuvieron de acuerdo. Las coordinadoras metodológicas analizaron los datos del perfil de evidencia para cada una de las dosis y comprobaron que existían diferencias que requerían la elaboración del marco EtD individual para cada una de las dosis.

Una vez elaborados el perfil y marco de evidencia, fue enviado a todos los miembros del GEG para que emitieran una recomendación para cada una de las dosis analizadas de dabigatrán (110 mg y 150 mg)

Referencias

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>

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>

Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Online]. 2014 May [citado mayo 2021];45(5):1545-88. URL: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48>

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>

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>

- 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
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Kõrv J, Lal A, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* [Online]. 2019 Sep [citado junio 2021];4(3):198-223. URL: <https://doi.org/10.1177/2396987319841187>
- 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>

- 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>
- 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>
- 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>
- 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.
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsvigoulis 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>
- 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.
- 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>
- 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
- 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>

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>

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>

Subpregunta 1. 3: Dabigatrán 150 mg / 12 horas vs. Warfarina

¿Podría utilizarse Dabigatrán 150 mg / 12 horas vs. Warfarina (INR 2,0 – 3,0) para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular?	
POBLACIÓN	Pacientes con fibrilación auricular no valvular candidatos a prevención secundaria de ictus
INTERVENCIÓN	DABIGATRÁN 150 mg / 12 horas
COMPARACIÓN	WARFARINA (INR 2,0 – 3,0)
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; Hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; Infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus); CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo,...); reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Sistema Nacional de Salud
CONTEXTO	La administración de anticoagulantes orales es la intervención que produce una mayor disminución del riesgo de ictus en los pacientes con fibrilación auricular (FA). La utilización de anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina k (AVK) y, en concreto, la warfarina se ha asociado a una reducción del riesgo relativo de ictus del 60–70 % (Diener <i>et al.</i> 2021) Otros anticoagulantes AVK como acenocumarol son utilizados con frecuencia en el Sistema Nacional de Salud. El mecanismo de acción del acenocumarol 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; este efecto produce un 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 k (Van Brabandt H <i>et al.</i> 2016) En los últimos años se han comercializado nuevos fármacos de administración oral que actúan de manera directa sin inhibir la vitamina k (anticoagulantes orales directos ACOD). Las ventajas potenciales que podrían presentar son: mayor efectividad, seguridad y menor necesidad de control de coagulación. 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)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	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 años (Camm AJ <i>et al.</i> 2012). La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente entre la población mundial, con una edad media entre las personas afectadas de 75 – 85 años (Ministerio de Sanidad. AEMPS. 2016). Las personas que padecen FA tienen 5 veces más riesgo de presentar un ictus isquémico cuando se compara con el riesgo de la población general En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó en el año 2018 1 526 340 estancias hospitalarias y 26 420 defunciones en 2018 (11 435 en hombres y 14 985 en mujeres), con una tasa de morbilidad hospitalaria de 236 / 100 000 habitantes; la tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en personas de ambos sexos con una edad de 25 y más años fue de 69,32 / 100 000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 07/01/2021) 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 AVK (Paciaroni <i>et al.</i> 2017)	

Efectos deseables

¿Cuán significativos son los efectos deseables anticipados?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	(Diener <i>et al.</i> 2011; Paciaroni <i>et al.</i> 2017) Ver Apéndice 1.3	Los efectos deseables incluyen 4 muertes por cualquier causa, 1 muerte por causa vascular y 10 nuevos ictus menos por cada 1000 pacientes tratados con dabigatrán El estudio de efectividad no tiene un grupo control por lo que no se ha calculado el efecto absoluto. No se ha asumido como grupo control el del ensayo clínico al considerar que el escaso tamaño muestral del estudio observacional y el escaso número de eventos aportan una información muy imprecisa, con una confianza muy baja en la estimación del efecto: se observaron 7 eventos de mortalidad por cualquier causa, 5 eventos de nuevo ictus, 2 eventos de AIT y ningún evento de embolismo sistémico en 381 pacientes Un registro sueco publicó datos procedentes del <i>Stroke Register (Riks-Stroke)</i> desde 2001 hasta 2005, <i>National Patient Register (NPR)</i> de 1987 al 2005 y <i>Cause of Death Register</i> para la fecha de fallecimiento, que incluyó los años 2001 al 2007 y para las causas de muerte de 2001 al 2004 (Åsberg S <i>et al.</i> 2013). 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 (RR 0,67 % intervalo de confianza del 95 % entre 0,63 y 0,71), por lo que los pacientes <u>no tratados</u> con warfarina tendrían un 33 % más riesgo de sufrir un nuevo ictus que los tratados con antiplaquetarios. Los autores 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 En un estudio observacional en 1487 pacientes de EE.UU. que participaron en el programa <i>Get With The Guidelines (GWTG)-Stroke</i> 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 warfarina (Xian Y <i>et al.</i> 2015). En los pacientes tratados con warfarina se observó un riesgo (HR) de 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 del 99 % de 0,63 a 0,84) e ictus recurrente (0,63, con IC del 99 % de 0,48 a 0,83)

Efectos indeseables ¿Cuán significativos son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	(Diener <i>et al.</i> 2011; Paciaroni <i>et al.</i> 2017) Ver Apéndice 1.3	Los efectos indeseables incluyen 1 evento de hemorragia grave y 7 eventos de infarto agudo de miocardio por cada 1000 pacientes tratados con dabigatrán En un estudio se analizaron los datos de un registro japonés que incluyó 7406 pacientes con FA no valvular y con 2 años de seguimiento, hasta su fallecimiento o hasta sufrir un ictus (Kodani E <i>et al.</i> 2016). Se analizaron las tasas y efectos de la warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron: • Solo el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico • Se observó hemorragia grave en el 3,0 % de los pacientes
Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	La certeza general de la evidencia fue considerada muy baja, debido a limitaciones por riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión en todos los desenlaces Para todos los desenlaces –nuevo ictus, mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular, hemorragia grave, infarto agudo de miocardio, nuevo ataque isquémico transitorio (AIT) y embolismo sistémico– las limitaciones por imprecisión fueron consideradas serias según los criterios GRADE, debido al escaso n.º de eventos, escaso tamaño muestral y al estar incluido el valor nulo en el IC del 95 % tanto del efecto absoluto como el relativo	

Valores

¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante	Una revisión sistemática y su actualización posterior presentó una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes (MacLean S <i>et al.</i> 2012; Lip GYH <i>et al.</i> 2018). La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio del paciente. Los pacientes parecieron conceder más importancia al <u>riesgo de sufrir un nuevo ictus</u> que al riesgo de <u>sangrado</u>. Estos estudios muestran 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 administran ACO, son la ausencia de interacción con la comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración	Los siguientes desenlaces fueron considerados de importancia crítica para los pacientes, con una valoración media por parte de los componentes del panel entre 7 y 9: Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; Hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; Infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus) Los desenlaces considerados importantes, con una puntuación obtenida entre 5 y 6 fueron los siguientes: CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa. Los pacientes puntuaron todas las variables como críticas o claves y manifestaron una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, por ejemplo hemorragia Es probable que los pacientes no presenten incertidumbre ni variabilidad importante respecto a la importancia de los desenlaces

Balance de efectos

El balance entre efectos deseables e indeseables, ¿es favorable a la intervención o a la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé	Los datos no son concluyentes a favor o en contra de la intervención para ninguno de los desenlaces: • En los desenlaces nuevo ictus, mortalidad por cualquier causa y mortalidad de causa vascular, el estimador puntual del efecto está a favor de dabigatrán aunque el IC del 95 % del efecto relativo de dabigatrán y la diferencia de riesgo absoluto entre dabigatrán y warfarina cruzaron el umbral del efecto nulo en ambos desenlaces. • En los desenlaces hemorragia grave e infarto agudo de miocardio el estimador puntual del efecto está en contra de dabigatrán aunque el IC del 95 % del efecto relativo de dabigatrán y la diferencia de riesgo absoluto entre dabigatrán y warfarina cruzaron el umbral del efecto nulo en ambos desenlaces	

Recursos necesarios

¿Cuán grandes son los recursos necesarios (costes)?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales						
○ Costes extensos ○ Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé	La 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 presenta la siguiente información: <table><tr><th>ACENOCUMAROL</th><th>Precio venta al público con IVA</th></tr><tr><td>SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos</td><td>1,89</td></tr><tr><td>SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos</td><td>2,67</td></tr></table>	ACENOCUMAROL	Precio venta al público con IVA	SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos	1,89	SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos	2,67	La sustitución del acenocumarol por los fármacos ACOD supondría mayor uso de recursos (por el coste de fármacos muy superior que se puede observar en la tabla adjunta y ciertos ahorros por no requerir consultas de control de pacientes). Sin embargo, serían necesarios análisis de coste-efectividad basados en evidencias sólidas sobre la efectividad y/o eficacia Las consideraciones adicionales antes indicadas para dabigatrán 110 mg sobre recursos y costes pueden asimilarse en este otro apartado pues no se observaron diferencias especialmente relevantes en la literatura revisada
ACENOCUMAROL	Precio venta al público con IVA							
SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos	1,89							
SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos	2,67							

	APIXABÁN		Precio venta al público con IVA
	ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos		30,29
	ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos		90,86
	ELIQUIS 5 mg comprimido recubierto con película, 60 comprimidos		90,86
	RIVAROXABÁN		Precio venta al público con IVA
	XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos		30,29
	XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos		90,86
	XARELTO 15 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos		84,8
	XARELTO 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos		84,8
	DABIGATRÁN		Precio venta al público con IVA
	PRADAXA 110 mg 60 x 1, cápsulas duras		98,35
	PRADAXA 110 mg 30 x 1, cápsulas duras		49,17
	PRADAXA 110 mg 10 x 1, cápsulas duras		16,39
	PRADAXA 75 mg 10 x 1, cápsulas duras		16,39
	PRADAXA 75 mg 30 x 1, cápsulas duras		49,17

DABIGATRÁN	Precio venta al público con IVA
PRADAXA 75 mg 60 x 1, cápsulas duras	98,35
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 10 cápsulas	15,14
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	45,43
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	90,86
DABIGATRÁN	Precio venta al público con IVA
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 10 cápsulas	15,14
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	45,43
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	90,86
PRADAXA 150 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	90,86
PRADAXA 150 mg cápsulas duras, 6 tiras de blíster (60 x 1 cápsula)	98,35
EDOXABÁN	Precio venta al público con IVA
LIXIANA 15 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos	29,04
LIXIANA 30 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	81,3
LIXIANA 60 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	81,3

Certeza de la evidencia de recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		
Coste-efectividad ¿El coste-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ Ningún estudio incluido		

Equidad ¿Cuál es el impacto en la equidad?																										
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales																								
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No lo sé	En la búsqueda en la base de datos del INE se ha localizado información respecto a las enfermedades cerebrovasculares (entre las que estarían incluidos los distintos tipos de ictus) aunque no se han podido recuperar los datos aislados de ictus. Además, se han localizado los datos de trastornos de la conducción y disritmias (en los que estaría incluida la fibrilación auricular) y solo un resultado con una codificación específica de FA (n.º de defunciones correspondientes al año 2016) Datos de morbilidad relacionada con FA y enfermedades cerebrovasculares en el año 2016 en España (Fuente consultada INE 6 09 2018): <table> <tr> <th>Enfermedades cerebrovasculares</th><th>Mujeres</th><th>Hombres</th></tr> <tr> <td>Morbilidad hospitalaria (estancia hospitalaria)</td><td>575 675</td><td>663 658</td></tr> <tr> <td>Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10⁵)</td><td>207</td><td>248</td></tr> <tr> <td>Defunciones</td><td>15 566</td><td>11 556</td></tr> <tr> <th>Trastornos de la conducción y disritmias</th><th>Mujeres</th><th>Hombres</th></tr> <tr> <td>Morbilidad hospitalaria (estancia hospitalaria)</td><td>175 513</td><td>206 889</td></tr> <tr> <td>Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10⁵)</td><td>149</td><td>189</td></tr> <tr> <td>Defunciones</td><td>4 095</td><td>2 117</td></tr> </table> La Guía para la prevención del ictus en mujeres señala que en EE.UU. se produjeron 128 842 muertes relacionadas con el ictus en 2009, de ellas 76 769 (59,6 %) ocurrieron en mujeres, sin embargo aún no	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 (estancia hospitalaria)	175 513	206 889	Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10 ⁵)	149	189	Defunciones	4 095	2 117	Los pacientes incluidos en los estudios seleccionados para responder a nuestra pregunta, son en su mayoría hombres. Es posible que esta circunstancia refleje infradiagnóstico e infratratamiento del ictus en las mujeres conllevando una peor expectativa de vida asociada a una peor calidad de la misma. Si esto fuese así, el hecho de no diagnosticar a tiempo a un subgrupo de pacientes candidatas a recibir tratamiento, impediría la identificación de subgrupos con condiciones clínicas especiales y que podría beneficiarse en mayor medida de la administración de un determinado tratamiento debido a su edad, discapacidad... Los autores de la Guía para la prevención del ictus en mujeres señalaron la necesidad de investigación para determinar aspectos que afectan especialmente a las mujeres, como el cálculo de la dosis de nuevos anticoagulantes orales en mujeres con bajo peso y con comorbilidades como la insuficiencia renal.
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 (estancia hospitalaria)	175 513	206 889																								
Tasa de morbilidad hospitalaria (por 10 ⁵)	149	189																								
Defunciones	4 095	2 117																								

	existen registros o un sistema nacional de vigilancia de enfermedades cardiovasculares (ECV), donde se recoja la información de forma específica de género y edad, del mismo modo que no se han incluido de forma rutinaria en los estudios publicados (Bushnell C <i>et al.</i> 2014). Los autores señalaron que como las mujeres tienden a presentar ictus a mayor edad y una esperanza de vida más larga, la tasas ajustadas por edad podrían ser engañosas y subestimar la carga total del ictus; del mismo modo, señalan la relevancia de la raza / etnia al observarse tasas más altas de ictus entre los afroamericanos y los iberoamericanos	
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptada por las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Un estudio mostró un análisis en 2229 pacientes, 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 (West A <i>et al.</i> 2012). Los pacientes que menos entendían y conocían los aspectos concretos sobre su medicación fueron los más ancianos. Además, observaron que los pacientes afroamericanos y procedentes de hospitales universitarios presentaron menos información por escrito mediante informe clínico. No se realizaron análisis en función del género, nivel cultural, acceso a rehabilitación, atención continuada tras el alta, etc. En un registro de pacientes se mostró una elevada adherencia (> 90 %) al tratamiento anticoagulante para la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA (Luger S <i>et al.</i> 2015) La mayoría de las GPC localizadas (AHA/ASA; ESC/EACTS; NICE; <i>American college of chest physicians; The Canadian Stroke Best Practice Recommendations for the Secondary Prevention of Stroke</i>, ESO) recomiendan la utilización de los ACOD para la prevención secundaria de ictus (Lip GYH <i>et al.</i> 2018; Kernan WN <i>et al.</i> 2015; Powers <i>et al.</i> 2018; NICE 2012; Kirchhof P <i>et al.</i> 2016; NICE 2014; Wein T <i>et al.</i> 2018; Klijn CJ <i>et al.</i> 2019)	Dado el impacto que ocasiona el ictus en los pacientes y la percepción de la enfermedad peor de lo que esperaban, el conocimiento del riesgo de un nuevo ictus asociado a FA debe implicar una adherencia elevada al tratamiento preventivo El tratamiento probablemente sea mejor aceptado por la población debido a la comodidad de uso (no requiere monitorización de los niveles) y la escasa interferencia con alimentos y otros fármacos

Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Un estudio utilizó los datos de un registro de pacientes procedentes de una unidad de ictus, diagnosticados en la mayoría de los casos de FA (Vanacker P <i>et al.</i> 2017). Un profesional (coach) administró sesiones de entrenamiento de 20 minutos de duración, con formación sobre la enfermedad, medicación, complicaciones y dudas en el cuidado. Se programó una visita en las primeras 48 h tras el ingreso en el hospital y otra durante el resto del tiempo del ingreso. En el seguimiento telefónico tras el alta, los participantes fueron contactados a las 2 semanas y al 1, 3, 6 y 12 meses (si se consideró necesario, se realizó seguimiento en consulta ambulatoria). Se evaluó la evolución clínica, las necesidades, la adherencia terapéutica (de forma subjetiva) y la reintegración del paciente con una versión adaptada de la lista de verificación posterior al ictus de la OMS. Se concluyó que la mejora adicional de los programas actuales de prevención secundaria del ictus y la atención al alta puede generar un beneficio adicional para la salud. Un programa individualizado de ictus podría implementarse de manera factible	Se han detectado posibles barreras relacionadas con el tratamiento anticoagulante en general, entre ellas está el posible rechazo a un fármaco, necesidad de controles, seguimientos o pruebas, limitaciones dietéticas, problemas de tolerancia, etc.

Apéndice 1.3: Dabigatrán 150 mg / 12 horas vs. Warfarina

Desenlaces y seguimiento	Nº de participantes y tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con WARFARINA (INR 2,0-3,0)	La diferencia de riesgo con DABIGATRÁN 150 mg/12 horas
Mortalidad por cualquier causa seguimiento: media 2 años^a	2428 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,d,e,f}	RR 0,95 (0,73 a 1,24)	Población estudio	
				90 por 1000	4 menos por 1000 (24 menos a 21 más)
Mortalidad de causa vascular seguimiento: media 2 años	2428 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,d,f,g}	RR 0,98 (0,70 a 1,36)	Población estudio	
				59 por 1000	1 menos por 1000 (18 menos a 21 menos)
Nuevo ictus seguimiento: media 2 años^h	2428 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,d,e,f,i}	RR 0,79 (0,54 a 1,14)	Población estudio	
				49 por 1000	10 menos por 1000 (23 menos a 7 menos)
Hemorragia grave seguimiento: media 2 años^j	2428 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,d,e,f,i}	RR 1,01 (0,77 a 1,34)	Población estudio	
				81 por 1000	1 menos por 1000 (19 menos a 28 menos)
Infarto agudo de miocardio seguimiento: media 2 años	2428 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,d,e,f,i,k}	RR 1,57 (0,83 a 2,99)	Población estudio	
				13 por 1000	7 más por 1000 (2 menos a 25 más)
Nuevo AIT seguimiento: media 90 días	381 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,l,m,n}	-	Población estudio	
Embolismo sistémico seguimiento: media 90 días	381 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,l,n,o}	No estimable	Población estudio	
Mortalidad por ictus - no medido	-	-	-		

a. En un estudio observacional con serio riesgo de sesgo se hallaron 7 eventos en 381 pacientes

b. Evidencia indirecta relacionada con la población (se incluyeron pacientes de 6 regiones geográficas -América del norte, Sudamérica, Europa occidental, Europa central, Asia del sur y Asia oriental- en las que los sistemas de salud presentan diferencias en los estándares asistenciales, sin que se desagreguen los datos considerando este aspecto, o indiquen la proporción de los mismos); evidencia indirecta relacionada con la intervención, ya que se permitió el uso de quinidina hasta que fue modificado el protocolo a los dos años de inicio del ensayo por sospecha de interacción; el periodo de seguimiento es corto para la evaluación habitual de los pacientes con la enfermedad de interés

c. Número de estudios insuficiente para evaluar el sesgo de publicación

- d. El IC del efecto absoluto incluye importantes beneficios y riesgos
- e. El IC del efecto relativo incluye el efecto nulo con beneficios y riesgos importantes
- f. Análisis de subgrupo de un ensayo pivotal de no inferioridad
- g. El IC del efecto relativo incluye el valor nulo con beneficios y riesgos superiores al 25 %
- h. En un estudio observacional con serio riesgo de sesgo se hallaron 5 eventos en 381 pacientes
- i. Sesgo alto de realización (ausencia de enmascaramiento de los pacientes e investigadores)
- j. En un estudio observacional con serio riesgo de sesgo no se halló ningún evento de hemorragia grave en 381 pacientes
- k. Escaso número de eventos: 25 eventos en el grupo de dabigatrán y 25 en el grupo de warfarina
- l. Se incluyeron pacientes de 35 unidades de ictus de Europa, Estados Unidos y Asia, con diferentes estándares asistenciales, sin especificar los datos desagregados) y con la ausencia de comparador
- m. Escaso número de eventos: 2 eventos en 381 pacientes que tomaron dabigatrán
- n. Dudoso riesgo de sesgo debido a la medida de la intervención, alto riesgo de sesgo debido a la medida de los resultados (posible sesgo de memoria por seguimiento telefónico o cara a cara)
- o. Escaso número de eventos: no se registró ningún embolismo sistémico en 381 pacientes

Referencias

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>

Bonet Pla A, Gosálbes 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>

Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Online]. 2014 May [citado mayo 2021];45(5):1545-88. URL: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48>

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>

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>

- 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.
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Kõrv J, Lal A, *et al.* Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* [Online]. 2019 Sep [citado junio 2021];4(3):198-223. URL: <https://doi.org/10.1177/2396987319841187>
- 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>
- 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>
- 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>

- 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>
- 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.
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsigoulis 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>
- 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.0000000000000158>. Erratum in: *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e138. Erratum in: *Stroke*. 2018 Apr 18; 49(6):e233-4
- 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>
- 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
- 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>
- 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>
- 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>

Subpregunta 1. 4: Edoxabán vs. Warfarina

¿Podría utilizarse Edoxabán 60 mgr / 24horas vs. Warfarina (INR 2,0 – 3,0) para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular?	
POBLACIÓN	Pacientes con fibrilación auricular no valvular candidatos a prevención secundaria de ictus
INTERVENCIÓN	Edoxabán 60 mgr/24 horas
COMPARACIÓN	Warfarina (INR 2,0 – 3,0)
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; Hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; Infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus); CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Sistema Nacional de Salud
CONTEXTO	La administración de anticoagulantes orales es la intervención que produce una mayor disminución del riesgo de ictus en los pacientes con fibrilación auricular (FA). La utilización de anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina k (AVK) y, en concreto, la warfarina se ha asociado a una reducción del riesgo relativo de ictus del 60-70 % (Diener <i>et al.</i> 2021) Otros anticoagulantes AVK como acenocumarol son utilizados con frecuencia en el Sistema Nacional de Salud El mecanismo de acción del acenocumarol 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; este efecto produce un 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 k (Van Brabandt H <i>et al.</i> 2016) En los últimos años se han comercializado nuevos fármacos de administración oral que actúan de manera directa sin inhibir la vitamina k (anticoagulantes orales directos ACOD). Las ventajas potenciales que podrían presentar son: mayor efectividad, seguridad y menor necesidad de control de coagulación. 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)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	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 años (Camm AJ <i>et al.</i> 2012). La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente entre la población mundial, con una edad media entre las personas afectadas de 75 – 85 años (Ministerio de Sanidad. AEMPS. 2016). Las personas que padecen FA tienen 5 veces más riesgo de presentar un ictus isquémico cuando se compara con el riesgo de la población general En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó en el año 2018 1 526 340 estancias hospitalarias y 26 420 defunciones en 2018 (11 435 en hombres y 14 985 en mujeres), con una tasa de morbilidad hospitalaria de 236 / 100 000 habitantes; la tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en personas de ambos sexos con una edad de 25 y más años fue de 69,32 / 100 000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 07/01/2021) 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 AVK (Paciaroni <i>et al.</i> 2017)	

Efectos deseables ¿Cuán significativos son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	(Rost NS <i>et al.</i> 2016) Ver Apéndice 1.4	Los principales efectos deseables fueron mortalidad por cualquier causa, mortalidad de origen cardiovascular, mortalidad por ictus y la aparición de un nuevo ictus Todos los resultados obtenidos salvo uno (mortalidad de causa cardiovascular) mostraron imprecisión al incluir el valor 1 en el intervalo de confianza. Además el número de casos observados fue pequeño por lo que la información aportada presenta aún mayor imprecisión En el caso de la mortalidad de causa cardiovascular (seguimiento a 2,8 años) el intervalo de confianza no llega al 1 en su límite superior por lo que la imprecisión es menor que en el resto de las variables, su imprecisión procede de la cercanía al 1, además el valor estaría entre evitar 35 y 3, encontrándose el valor real en un intervalo que solo incluye valores a favor del tratamiento con edoxabán en comparación con warfarina
Efectos indeseables ¿Cuán significativos son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	(Rost NS <i>et al.</i> 2016) Ver Apéndice 1.4	El principal efecto indeseable (entre los identificados como CLAVES O CRÍTICOS por el grupo elaborador de la guía) incluido en el estudio analizado fue la hemorragia grave. La diferencia de riesgos obtenida fue de 13 hemorragias graves menos al tratar con edoxabán a 1000 pacientes frente a tratarlos con warfarina. El intervalo de confianza que contiene el valor del número de hemorragias graves se encuentra entre provocar 27 hemorragias menos a provocar 5 hemorragias más

Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	La certeza general de la evidencia fue muy baja, al encontrarse en este nivel la calidad de la evidencia de los desenlaces nuevo ictus, mortalidad por ictus y hemorragia grave, debido a limitaciones por riesgo de sesgo e imprecisión Para los desenlaces nuevo ictus, mortalidad por ictus y hemorragia grave, las limitaciones por imprecisión fueron consideradas muy serias, debido al escaso n.º de eventos y al estar incluido el valor nulo en el IC del 95 % tanto del efecto absoluto como el relativo Para los desenlaces mortalidad por cualquier causa y mortalidad de causa cardiovascular, se consideraron limitaciones serias por imprecisión, debido al escaso n.º de eventos	
Valores ¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante	La única información localizada sobre los valores de los pacientes fue una revisión sistemática (RS) y su actualización posterior que se incluyó en los resultados de comparaciones anteriores (MacLean S <i>et al.</i> 2012; Lip GYH <i>et al.</i> 2018). Se vuelve a incorporar aquí a pesar de incluir información general y no centrada en un fármaco concreto por la relevancia y la necesidad de incluir alguna información relacionada con los valores y preferencias de los pacientes que reciben la medicación aunque debe tomarse con cautela. Cabe señalar que la RS presenta alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias identificados por los pacientes así como heterogeneidad de los resultados. Esto se traduce en la presencia de incertidumbre y baja confianza en los valores promedio del paciente identificados por dicha RS. En general, la RS muestra que los pacientes parecieron conceder más importancia al <u>riesgo de sufrir un nuevo ictus</u> que al riesgo de sufrir un <u>sangrado</u>. Este estudio muestra además la importancia en la prevención del ictus frente a otras variables, la	Los siguientes desenlaces fueron considerados de importancia crítica para los pacientes, con una valoración media por parte de los componentes del panel entre 7 y 9: Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; Hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; Infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus) Los desenlaces considerados importantes, con una puntuación obtenida entre 5 y 6 fueron los siguientes: CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control,

	aceptación del riesgo de sangrado y la <u>valoración del ictus discapacitante como una consecuencia peor que la muerte</u> . Otros factores percibidos como importantes por los pacientes cuando se les prescribe ACO son la <u>ausencia de interacción con la comida o con fármacos</u> , la disponibilidad de un <u>antídoto</u> y la <u>facilidad de administración</u>	malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa. Los pacientes puntuaron todas las variables como críticas o claves y manifestaron una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, por ejemplo hemorragia Es probable que los pacientes no presenten incertidumbre ni variabilidad importante respecto a la importancia de los desenlaces
--	--	---

Balance de efectos

El balance entre efectos deseables e indeseables, ¿es favorable a la intervención o a la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé	Los valores son concluyentes a favor de edoxabán para los desenlaces mortalidad por cualquier causa y mortalidad de causa cardiovascular, aunque en el desenlace mortalidad por cualquier causa el IC de 95 % incluye el valor nulo pero no valores en contra de la intervención Los valores no son concluyentes a favor o en contra de la intervención para los desenlaces nuevo ictus, mortalidad por ictus y hemorragia grave: el estimador puntual del efecto está a favor de edoxabán pero el IC del 95 % del efecto relativo de edoxabán y la diferencia de riesgo absoluto entre edoxabán y warfarina cruzan el umbral del efecto nulo en estos desenlaces	

Recursos necesarios

¿Qué recursos son necesarios (costes)?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales																								
- Costes extensos - Costes moderados - Costes y ahorros despreciables - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé	La 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 entre presenta la siguiente información: <table><tr><th>ACENOCUMAROL</th><th>Precio venta al público con IVA</th></tr><tr><td>SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos</td><td>1,89</td></tr><tr><td>SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos</td><td>2,67</td></tr></table> <table><tr><th>APIXABÁN</th><th>Precio venta al público con IVA</th></tr><tr><td>ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos</td><td>30,29</td></tr><tr><td>ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos</td><td>90,86</td></tr><tr><td>ELIQUIS 5 mg comprimido recubierto con película, 60 comprimidos</td><td>90,86</td></tr></table> <table><tr><th>RIVAROXABÁN</th><th>Precio venta al público con IVA</th></tr><tr><td>XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos</td><td>30,29</td></tr><tr><td>XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos</td><td>90,86</td></tr><tr><td>XARELTO 15 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos</td><td>84,8</td></tr><tr><td>XARELTO 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos</td><td>84,8</td></tr></table>	ACENOCUMAROL	Precio venta al público con IVA	SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos	1,89	SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos	2,67	APIXABÁN	Precio venta al público con IVA	ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos	30,29	ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos	90,86	ELIQUIS 5 mg comprimido recubierto con película, 60 comprimidos	90,86	RIVAROXABÁN	Precio venta al público con IVA	XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos	30,29	XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	90,86	XARELTO 15 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	84,8	XARELTO 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	84,8	En la <u>reunión presencial</u> se considerarán otros costes y recursos relacionados con las consultas de Enfermería, Atención Primaria, analíticas y controles de seguimiento, número de dosis diaria, etc, junto con criterios como la accesibilidad tanto para edoxabán como en las distintas opciones de tratamiento, con el objetivo de discutir con el GEG su relevancia en la elaboración de la recomendación final En general, sobre los recursos y costes necesarios podría decirse que al igual que ocurría con apixabán la <u>falta de evidencia de calidad que demuestre mejoras en efectividad</u> justifica no realizar estudios de coste-efectividad. Por tanto se presentan únicamente el coste de los fármacos para aportar información en este sentido que se complementará (si el GEG lo cree oportuno) con otros costes asociados según las tarifas oficiales publicadas en BOJA. La perspectiva considerada para la elaboración de la recomendación es la poblacional (de la sociedad, del sistema sanitario o del hospital) aunque si el grupo elaborador acuerda explorar la perspectiva individual (del paciente y los profesionales) podrá considerarse en la reunión presencial
ACENOCUMAROL	Precio venta al público con IVA																									
SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos	1,89																									
SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos	2,67																									
APIXABÁN	Precio venta al público con IVA																									
ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos	30,29																									
ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos	90,86																									
ELIQUIS 5 mg comprimido recubierto con película, 60 comprimidos	90,86																									
RIVAROXABÁN	Precio venta al público con IVA																									
XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos	30,29																									
XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	90,86																									
XARELTO 15 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	84,8																									
XARELTO 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	84,8																									

DABIGATRÁN	Precio venta al público con IVA
PRADAXA 110 mg 60 x 1, cápsulas duras	98,35
PRADAXA 110 mg 30 x 1, cápsulas duras	49,17
PRADAXA 110 mg 10 x 1, cápsulas duras	16,39
PRADAXA 75 mg 10 x 1, cápsulas duras	16,39
PRADAXA 75 mg 30 x 1, cápsulas duras	49,17
PRADAXA 75 mg 60 x 1, cápsulas duras	98,35
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 10 cápsulas	15,14
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	45,43
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	90,86
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 10 cápsulas	15,14
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	45,43
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	90,86
PRADAXA 150 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	90,86
PRADAXA 150 mg cápsulas duras, 6 tiras de blíster (60 x 1 cápsula)	98,35
EDOxabÁN	Precio venta al público con IVA
LIXIANA 15 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos	29,04
LIXIANA 30 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	81,3
LIXIANA 60 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	81,3

Certeza de la evidencia de recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		
Coste-efectividad ¿El coste-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ Ningún estudio incluido		

Equidad ¿Cuál es el impacto en la equidad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No lo sé	En la búsqueda en la base de datos del INE se ha localizado información respecto a las enfermedades cerebrovasculares (entre las que estarían incluidos los distintos tipos de ictus). Esta información se incluyó en la comparación de apixabán vs. warfarina aunque no incluía la población específica de prevención secundaria. En esta comparación también se incluyó la información sobre la Guía para la prevención del ictus en mujeres que pone de manifiesto la ausencia de registros o sistemas de vigilancia de las enfermedades cardiovasculares por género y edad (Bushnell C <i>et al.</i> 2014). Los autores de esta Guía señalaron que, en general, las mujeres tendían a presentar ictus a mayor edad, probablemente debido a una esperanza de vida más larga, por este motivo las tasas ajustadas por edad podrían ser engañosas y subestimar la carga total del ictus. Esta guía también indica que, en general, se observaban tasas más altas de ictus entre afroamericanos e hispanos sin que aporten información concreta sobre la prevención secundaria del ictus	Los pacientes incluidos en el estudio seleccionado para responder a nuestra pregunta son en su mayoría hombres, más de un 61 %. Lo que pondría de manifiesto la baja representación de las mujeres En relación a la perspectiva de género cabe señalar que no se han localizado documentos que la aborden o analicen específicamente para la prevención secundaria del ictus. La publicación referida anteriormente (Guía para la prevención del ictus en mujeres Bushnell C <i>et al.</i> 2014), señala, de forma general, la necesidad de investigar para determinar aspectos que afectan especialmente a las mujeres, como el cálculo de la dosis de nuevos anticoagulantes orales en mujeres con bajo peso y con comorbilidades como la insuficiencia renal
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptada por las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	El único estudio localizado que evaluó la aceptabilidad de los pacientes obtuvo que el 92 % de los 2219 pacientes incluidos (pacientes con ictus sin especificar ictus recurrente o primer episodio), presentaron una percepción satisfactoria de la información sanitaria recibida tras sufrir un ictus, menos del 2 % de los encuestados mostraron que "no entendía 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" (West A <i>et al.</i> 2012). Los pacientes que menos entendían y conocían los aspectos concretos sobre su medicación fueron los <u>más ancianos</u>. Además, observaron que los pacientes procedentes de hospitales universitarios presentaron menos información por escrito mediante informe clínico	Dado el impacto que ocasiona el ictus en los pacientes y la percepción de la enfermedad peor de lo que esperaban, el conocimiento del riesgo de un nuevo ictus asociado a FA debería acompañarse de una adherencia elevada al tratamiento preventivo Se han detectado posibles barreras relacionadas con el tratamiento anticoagulante en general, entre ellas está el posible rechazo a un fármaco, necesidad de controles, seguimientos o pruebas, limitaciones dietéticas, problemas de tolerancia, etc.

	(ámbito del estudio EE.UU). No se realizaron análisis en función del género, nivel cultural, acceso a rehabilitación, atención continuada tras el alta, etc. El único documento localizado que exploró la adherencia de pacientes al tratamiento tras el ictus observó una elevada adherencia (> 90 %) al tratamiento anticoagulante (de forma general) para la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA (Luger S et al 2015) La mayoría de las GPC localizadas (AHA/ASA; ESC/EACTS; NICE; <i>American college of chest physicians</i>; <i>The Canadian Stroke Best Practice Recommendations for the Secondary Prevention of Stroke</i>, ESO) recomiendan la utilización de los ACOD para la prevención secundaria de ictus (Lip et al. 2018; Kernan WN et al. 2015; Powers et al. 2018; NICE 2015; Kirchhof P et al. 2016; NICE 2014; Wein T et al. 2018; Klijn CJ et al. 2019)	
Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Un estudio utilizó los datos de un registro de pacientes procedentes de una unidad de ictus, diagnosticados en la mayoría de los casos de FA (Vanacker P et al 2017): un profesional (<i>coach</i>) administró sesiones de entrenamiento de 20 minutos de duración, con formación sobre la enfermedad, medicación, complicaciones y dudas en el cuidado. Se programó una visita en las primeras 48 h tras el ingreso en el hospital y otra durante el resto del tiempo del ingreso. En el seguimiento telefónico tras el alta, los participantes fueron contactados a las 2 semanas y al 1, 3, 6 y 12 meses (si se consideró necesario, se realizó seguimiento en consulta ambulatoria). Se evaluó la evolución clínica, las necesidades, la adherencia terapéutica (de forma subjetiva) y la reintegración del paciente con una versión adaptada de la lista de verificación posterior al ictus de la OMS Se concluyó que la mejora adicional de los programas actuales de prevención secundaria del ictus y la atención al alta puede generar un beneficio adicional para la salud. Un programa individualizado de ictus podría implementarse de manera factible	

Apéndice 1.4: Edoxabán vs. Warfarina

Desenlaces y seguimiento	N.º de participantes y tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con WARFARINA (INR 2,0 – 3,0)	La diferencia de riesgo con EDOXABÁN 60 mgr/24horas
Nuevo ictus seguimiento: media 2,8 años	3967 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^a	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,d,e,f,g}	HR 0,86 (0,67 a 1,10)	Población estudio	
				68 por 1000	9 menos por 1000 (22 menos a 7 más)
Mortalidad por cualquier causa seguimiento: media 2,8 años	3967 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^a	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c,d,f,g,h}	HR 0,84 (0,71 a 1,00)	Población estudio	
				139 por 1000	21 menos por 1000 (38 menos a 0 menos)
Mortalidad de causa cardiovascular seguimiento: media 2,8 años	3967 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^a	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c,d,f,g,h}	HR 0,79 (0,64 a 0,97)	Población estudio	
				100 por 1000	20 menos por 1000 (35 menos a 3 menos)
Mortalidad por ictus seguimiento: media 2,8 años	3967 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^a	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,d,e,f,g,i}	HR 0,86 (0,53 a 1,40)	Población estudio	
				18 por 1000	2 menos por 1000 (8 menos a 7 más)
Hemorragia grave seguimiento: media 2,8 años	3967 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^a	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,d,e,f,g}	HR 0,84 (0,67 a 1,06)	Población estudio	
				84 por 1000	13 más por 1000 (27 menos a 5 más)

a. Se realizó un análisis de no inferioridad que preserva el 50 % del efecto del tratamiento frente a placebo, no frente al comparador histórico (warfarina/acenocumaro)

b. La población incluyó pacientes de 5 regiones geográficas –América del norte, latinoamérica, Europa occidental, Europa oriental y Asia-pacífico/Sudáfrica– sin que desagregaran los datos considerando este aspecto, sin embargo las características basales de la población de estudio recibió una adecuada aleatorización por lo que no afectaría a los resultados; el posible riesgo de sesgo (selección) por la pérdida de la aleatorización se valoró en el apartado riesgo de sesgos. No se mostraron resultados de los desenlaces para cada una de las dosis de edoxabán por lo que la aplicabilidad sería más baja; el periodo de seguimiento se consideró corto para la evaluación habitual de los pacientes

c. Número de estudios insuficiente para evaluar el sesgo de publicación

d. Al considerarse un único estudio, no se produjo inconsistencia entre los resultados

e. El IC incluyó riesgos y beneficios

f. El número de eventos obtenidos fue bajo

- g. Análisis de subgrupo de un ensayo pivotal. Daiichi Sankyo fue la industria farmacéutica responsable de la seguridad y validez científica del estudio junto con los investigadores. Los investigadores señalaron que no hubo acuerdos contractuales con el patrocinador que pudieran negarles el derecho a examinar los datos de forma independiente o presentar un manuscrito para su publicación sin el consentimiento de dicho patrocinador. Al comparar el efecto global del estudio ENGAGE se observaron resultados similares lo que sugirió que aunque se haya perdido el efecto de la aleatorización al analizar el subgrupo, se mantuvo el efecto de manera comparable, sin embargo al tratarse de un análisis de subgrupo no predefinido en el protocolo pudo asociarse a riesgo de sesgos (sesgo de selección). No se realizó análisis por protocolo por lo que podría existir el riesgo de sobreestimar el efecto al eliminar pacientes que no cumplieron o violaron el protocolo
- h. El intervalo de confianza incluyó beneficios y el extremo superior del intervalo está muy próximo a 1, sin embargo no se penaliza al no superar dicho valor.
- i. El IC del efecto relativo incluyó el efecto nulo, con beneficios y daños superiores al 25 %

Referencias

- 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>
- 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>
- Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Online]. 2014 May [citado mayo 2021];45(5):1545-88. URL: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>

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>

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>

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>

Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Kõrv J, Lal A, *et al.* Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* [Online]. 2019 Sep [citado junio 2021];4(3):198-223. URL: <https://doi.org/10.1177/2396987319841187>

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>

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>

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>

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>

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.

- 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>
- 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.0000000000000158>. Erratum in: *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e138. Erratum in: *Stroke*. 2018 Apr 18; 49(6):e233-4.
- 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>
- 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>
- 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
- 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>
- 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>
- 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>

Subpregunta 1. 5: Rivaroxabán vs. Warfarina

¿Podría utilizarse RIVAROXABÁN 15 –20 mg / 24 horas vs. WARFARINA (INR 2,5; rango 2, 0 – 3,0) para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular?	
POBLACIÓN	Prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular
INTERVENCIÓN	Rivaroxabán 15 - 20 mgr / 24 horas
COMPARACIÓN	Warfarina (INR 2,5; rango 2,0 – 3,0)
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo AIT; hemorragia grave; embolismo sistémico; hemorragia menor de repetición; infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular; CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; medicación:comodidad, efectos adversos menores y reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Sistema Nacional de Salud
CONTEXTO	La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente entre la población mundial, con una edad media de las personas afectadas de 75 – 85 años (Camm <i>et al.</i> 2012). Las personas que padecen FA tienen 5 veces más riesgo de presentar un ictus isquémico cuando se compara con el riesgo de la población general 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 años (Ministerio de Sanidad. AEMPS) La administración de anticoagulantes orales es la intervención que produce una mayor disminución del riesgo de ictus en los pacientes con FA (Esenwa <i>et al.</i> 2015). El uso de anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K (AVK) y, en concreto, la warfarina se ha asociado a una reducción del riesgo relativo de ictus del 60 – 70 % (Esenwa <i>et al.</i> 2015). El tratamiento con warfarina, al igual que con acenocumarol, aumentan el riesgo de hemorragia por lo que requieren controles periódicos del tiempo de protrombina y restricciones relacionadas con alimentos ricos en vitamina k (Van Brabandt H, 2016). En los últimos años se han comercializado nuevos fármacos de administración oral, que actúan de manera directa sin inhibir la vitamina k (anticoagulantes orales directos ACOD). Su mayor coste podría ser compensado con una mayor efectividad y seguridad y menor necesidad de controles de coagulación ya que cuando se administran los fármacos ACOD no se realiza monitorización de la anticoagulación. En la actualidad hay 4 ACOD aprobados para la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular: dabigatrán (inhibidor del factor IIa), apixaban, rivaroxabán y edoxabán (inhibidores del factor Xa)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	El problema se considera 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 En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó en el año 2017 1 439 961 estancias hospitalarias y 26 937 defunciones, con una tasa de morbilidad hospitalaria de 227 / 100 000 habitantes y una tasa de mortalidad de 57 888 / 100 000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 08 / 03 / 2019) La mortalidad sigue siendo elevada en los pacientes en tratamiento con AVK (Hong <i>et al.</i> 2016)	
Efectos deseables ¿Cuán significativos son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	(Lasek-Bal <i>et al.</i> 2016, Hankey <i>et al.</i> 2012, Uchiyama <i>et al.</i> 2019, Pacciaroni <i>et al.</i> 2017) Ver Apéndice 1.5	En la aparición de un nuevo ictus: Se observó una probabilidad del 95 % de que el verdadero valor estuviera comprendido en un intervalo cuyo mejor valor sería evitar 9 ictus y el peor valor asociarse a 10 más (Hankey <i>et al.</i> 2012 y Hong <i>et al.</i> 2017) En 3 estudios observacionales se hallaron 92 nuevos ictus en 2180 pacientes (Lasek-Bal <i>et al.</i> 2016 presentó 5 eventos / 209 pacientes, Uchiyama <i>et al.</i> 2019 con 80 eventos por año/1595 pacientes, y Pacciaroni <i>et al.</i> 2017 mostró 7 eventos/376 pacientes), con un riesgo de recurrencia de ictus de 4, 2 % En la mortalidad por cualquier causa: Se observó una probabilidad del 95 % de que el verdadero valor de la diferencia de mortalidad entre pacientes tratados con rivaroxabán frente a tratarlos con warfarina estuviera dentro de un intervalo cuyo mejor valor sería evitar 13 fallecimientos de cada

		1000 pacientes tratados y el peor valor asociarse a 10 fallecidos más (Hankey <i>et al.</i> 2012 y Hong <i>et al.</i> 2017) En 3 estudios observacionales se detectaron 115 fallecimientos en un total de 2180 pacientes (Lasek-Bal <i>et al.</i> 2016) presentó 13 eventos / 209 pacientes, Uchiyama <i>et al.</i> 2019 con 91 eventos por año / 1595 pacientes, y Pacciaroni <i>et al.</i> 2017 mostró 11 eventos / 376 pacientes), presentando un riesgo de mortalidad de 5,3 % en pacientes tratados con rivaroxabán En la mortalidad por ictus: Se observó 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 más (Hankey <i>et al.</i> 2012) En la mortalidad de causa vascular: Se observó 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 más (Hankey <i>et al.</i> 2012) En el embolismo sistémico: No se observó ningún evento en ninguno de los grupos (Hong <i>et al.</i> 2017) En dos estudios observacionales se hallaron 4 eventos de embolismo sistémico en 1971 pacientes (Uchiyama <i>et al.</i> 2019 observó con 4 eventos por año /1595 pacientes, y Pacciaroni <i>et al.</i> 2017 no registró ningún caso de embolismo sistémico en 376 pacientes) obteniéndose un riesgo de 0,2 %. Se aportaron para discusión los datos obtenidos MacLean <i>et al.</i> 2012, Kodani <i>et al.</i> y 2016 Xian <i>et al.</i> 2015 descritos en el marco resumen de apixabán vs. warfarina (subpregunta 1. 1 de este Anexo)
--	--	--

Efectos indeseables ¿Cuán significativos son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	(Lasek-Bal <i>et al.</i> 2016, Hankey <i>et al.</i> 2012, Uchiyama <i>et al.</i> 2019, Paciaroni <i>et al.</i> 2017) Ver Apéndice 1.5	Infarto de miocardio: El valor de los infartos de miocardio estaría dentro de un intervalo cuyo mejor valor sería evitar 3 eventos o asociarse a 9 más en 1000 pacientes (Hankey <i>et al.</i> 2012) Hemorragia grave: El valor de las hemorragias graves estaría dentro de un intervalo cuyo mejor valor sería evitar 9 hemorragias graves o asociarse a 10 más en 1000 pacientes (Hankey <i>et al.</i> 2012 y Hong <i>et al.</i> 2017). 3 estudios de efectividad presentaron 74 eventos hemorrágicos graves en 2180 pacientes a los que se administró rivaroxabán (Lasek-Bal <i>et al.</i> 2016 presentó 14 eventos / 209 pacientes, Uchiyama <i>et al.</i> 2019 con 56 eventos por año / 1595 pacientes, y Paciaroni <i>et al.</i> 2017 mostró 4 eventos / 376 pacientes), con un riesgo de hemorragia de 3,39 % Hemorragia leve: 2 estudios observacionales (Uchuyama <i>et al.</i> 2018 con 93 eventos de hemorragia leve o tendencia a hemorragia por año / 1595 pacientes y Lasek-Bal <i>et al.</i> 2016 con 36 eventos / 209 pacientes) presentaron 129 eventos hemorrágicos leves en 1804 pacientes, con un riesgo de sufrir hemorragia leve de 7,1 %
Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	La certeza general de la evidencia fue baja, al encontrarse en este nivel la calidad de la evidencia de la mayoría de los desenlaces críticos (mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular, mortalidad por ictus, nuevo ictus, hemorragia grave, infarto de miocardio y embolismo sistémico) Ver Apéndice 1.5	

Valores

¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante	Una revisión sistemática y su actualización posterior (Xian et al 2015, MacLean <i>et al.</i> 2012) presentaron 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 del paciente. Los pacientes parecieron conceder más importancia al riesgo de sufrir un nuevo ictus que al riesgo de sangrado. Estos estudios muestran 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 administran ACO, son la ausencia de interacción con los alimentos o los fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración.	Los pacientes que participan como miembros del GEG consideraron varios desenlaces de importancia CRÍTICA O CLAVE (además de los incluidos para la síntesis de los efectos beneficiosos o deseables y efectos no deseables). Sin embargo, no se localizaron estudios desde la perspectiva cuantitativa o cualitativa que los analizaran. A continuación se muestran los desenlaces o 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 identificarlas y considerarlas como líneas de investigación futura. Son 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 un nuevo ictus • Satisfacción del paciente • ABVD • IAM no mortal y eventos cardiovasculares mayores • Aspectos psicosociales (aspectos psicológicos, deterioro de las relaciones sociales...)

Balance de efectos								
El balance entre efectos deseables e indeseables, ¿es favorable a la intervención o a la comparación?								
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales						
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé	Ver Apéndice 1.5							
Recursos necesarios								
¿Qué recursos son necesarios (costes)?								
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales						
○ Costes extensos ○ Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé	La 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 presenta la siguiente información: <table><tr><th>ACENOCUMAROL</th><th>Precio venta al público con IVA</th></tr><tr><td>SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos</td><td>1,89</td></tr><tr><td>SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos</td><td>2,67</td></tr></table>	ACENOCUMAROL	Precio venta al público con IVA	SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos	1,89	SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos	2,67	
ACENOCUMAROL	Precio venta al público con IVA							
SINTROM 1 mg comprimidos, 60 comprimidos	1,89							
SINTROM 4 mg comprimidos, 20 comprimidos	2,67							

APIXABÁN	Precio venta al público con IVA
ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos	30,29
ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos	90,86
ELIQUIS 5 mg comprimido recubierto con película, 60 comprimidos	90,86
RIVAROXABÁN	Precio venta al público con IVA
XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos	30,29
XARELTO 10 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	90,86
XARELTO 15 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	84,8
XARELTO 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	84,8
DABIGATRÁN	Precio venta al público con IVA
PRADAXA 110 mg 60 x 1, cápsulas duras	98,35
PRADAXA 110 mg 30 x 1, cápsulas duras	49,17
PRADAXA 110 mg 10 x 1, cápsulas duras	16,39
PRADAXA 75 mg 10 x 1, cápsulas duras	16,39
PRADAXA 75 mg 30 x 1, cápsulas duras	49,17
PRADAXA 75 mg 60 x 1, cápsulas duras	98,35
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 10 cápsulas	15,14
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	45,43

DABIGATRÁN		Precio venta al público con IVA
PRADAXA 75 mg cápsulas duras, 60 cápsulas		90,86
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 10 cápsulas		15,14
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 30 cápsulas		45,43
PRADAXA 110 mg cápsulas duras, 60 cápsulas		90,86
PRADAXA 150 mg cápsulas duras, 60 cápsulas		90,86
PRADAXA 150 mg cápsulas duras, 6 tiras de blíster (60 x 1 cápsula)		98,35
EDOXABÁN		Precio venta al público con IVA
LIXIANA 15 mg comprimidos recubiertos con película, 10 comprimidos		29,04
LIXIANA 30 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos		81,3
LIXIANA 60 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos		81,3

Equidad

¿Cuál es el impacto en la equidad?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No lo sé		Los pacientes incluidos en los estudios seleccionados para responder a nuestra pregunta, son en su mayoría hombres. Es posible que esta circunstancia refleje infradiagnóstico e infratratamiento del ictus en las mujeres conllevando una peor expectativa de vida asociada a una peor calidad de la misma. Si esto fuese así, el hecho de no diagnosticar a tiempo a un subgrupo de pacientes candidatas a recibir tratamiento, impediría la identificación de subgrupos con condiciones clínicas especiales y que podría beneficiarse en mayor medida de la administración de un determinado tratamiento debido a su edad, discapacidad... Los autores de la guía para la prevención del ictus en mujeres señalaron la necesidad de investigación para determinar aspectos que afectan especialmente a las mujeres, como el cálculo de la dosis de nuevos anticoagulantes orales en mujeres con bajo peso y con comorbilidades como la insuficiencia renal

Aceptabilidad

¿La intervención es aceptada por las partes interesadas?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Un estudio mostró un análisis en 2229 pacientes, 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 (West <i>et al.</i> 2012). Los pacientes que menos entendían y conocían los aspectos concretos sobre su medicación fueron los más ancianos. Además observaron que los pacientes afroamericanos y procedentes de hospitales universitarios presentaron menos información por escrito mediante informe clínico. 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 es de difícil extrapolación en nuestro medio	El estudio realizado por Lasek-Bal <i>et al.</i> 2016 en Polonia identificó la interrupción del tratamiento en 45 pacientes (21,53 %) de los 209 totales. Al final de este estudio se facilitó una encuesta a los pacientes sobre el uso de rivaroxabán. Dicha encuesta mostró datos de 173 pacientes de los 209 totales (82,77 % de pacientes). Las ventajas más comúnmente identificadas sobre el uso de rivaroxabán (en orden de importancia) fueron: Administración de una dosis fija (170 pacientes; 98,26 %) y ausencia de controles de laboratorio (162 pacientes; 93,64 %) Las desventajas más comunes identificadas por los pacientes fueron: alto coste del tratamiento (137 pacientes; 79,19 %), dolor/vértigo

		durante el período inicial de tratamiento y/o síntomas gastrointestinales (25 pacientes; 14,45 %) En general, en el estudio el 47,39 % de los pacientes recomendaría fuertemente el tratamiento; el 22,54 % lo recomendarían, 22,54 % encuestados no expresó su opinión y el 7,51 % encuestados no recomendaría el tratamiento antocoagulantes orales para la prevención secundaria de ictus. Por tanto, el 69,93 % de los pacientes con ictus previos encuestados recomendaría el tratamiento con rivaroxabán
Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Se localizó información procedente de las Asociaciones Americanas del Corazón y del Ictus (AHA/ASA). la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), en colaboración con la Asociación Europea de Cirugía Cardio Torácica (EACTS) y con especial contribución de la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA) y la guía del <i>American college of chest physicians</i> presentó las siguientes recomendaciones relacionadas con los ACOD	En relación con la viabilidad se han intentado localizar documentos que muestren la utilización e implementación de los anticoagulantes orales en el sistema sanitario, con el objetivo de poder identificar barreras o viabilidad de su incorporación

Apéndice 1.5: Rivaroxabán vs. Warfarina

Lasek-Bal *et al.* 2016, Hankey *et al.* 2012, Uchiyama *et al.* 2019, Paciaroni *et al.* 2017

Desenlaces y seguimiento	Nº de participantes y tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con WARFARINA (INR 2,5; rango 2, 0–3,0)	La diferencia de riesgo con RIVAROXABÁN 15-20 mg/24 horas
Mortalidad por cualquier causa seguimiento: rango 28 días a 676 días ^a	7663 (2 ECAs)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c,d,e,f,g,h}	RR 0,97 (0,83 a 1,13)	Población estudio	
				77 por 1000	2 menos por 1000 (13 menos a 10 más)
Mortalidad por cualquier causa seguimiento: rango 90 días a 918 días	2180 (3 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d,i,j,k,l,m}		En 2180 pacientes se detectaron 115 eventos, presentando un riesgo de mortalidad de 5,3 % en pacientes tratados con rivaroxabán	
Mortalidad de causa vascular seguimiento: media 676 días	7468 (1 ECA)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,f,g,n,o,p,q}	HR 0,98 (0,81 a 1,19)	Población estudio	
				52 por 1000	1 menos por 1000 (10 menos a 10 más)
Mortalidad por ictus seguimiento: media 676 días	7468 (1 ECA)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,f,g,n,o,p,q}	HR 0,98 (0,81 a 1,19)	Población estudio	
				13 por 1000	0 menos por 1000 (3 menos a 2 más)
Nuevo ictus seguimiento: rango 28 días a 676 días ^r	7663 (2 ECAs)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c,d,e,f,g,h}	RR 0,98 (0,80 a 1,21)	Población estudio	
				45 por 1000	1 menos por 1000 (9 menos a 10 más)
Infarto de miocardio seguimiento: media 676 días	7468 (1 ECA)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,f,g,n,o,p,s}	HR 1,13 (0,79 a 1,61)	Población estudio	
				15 por 1000	2 más por 1000 (3 menos a 9 más)

Desenlaces y seguimiento	Nº de participantes y tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con WARFARINA (INR 2,5; rango 2,0 – 3,0)	La diferencia de riesgo con RIVAROXABÁN 15 – 20 mg/24 horas
Hemorragia grave seguimiento: rango 28 días a 676 días ^t	7663 (2 ECAs)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c,d,h,u}	RR 0,98 (0,80 a 1,21)	Población estudio	
				45 por 1000	13 menos por 1000 (9 menos a 10 más)
Hemorragia leve seguimiento: rango 720 días a 918 días	0 (2 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA ^{d,j,k,l,m,u,v}		En 1804 pacientes se detectaron 129 eventos hemorrágicos leves con un riesgo de 7,1 % en pacientes tratados con rivaroxabán	
Embolismo sistémico seguimiento: media 28 días ^w	196 (1 ECA)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,o,p,x,y}	No estimable	Población estudio	
				0 por 1000	0 más por 1000 (0 menos a 0 más)

- En 2180 pacientes de estudios observacionales se hallaron 115 fallecimientos
- Un estudio (Hanckey *et al.* 2012) incluyó 7468 pacientes de 45 países aunque sin especificar los datos desagregados); el periodo de seguimiento es diferente entre los dos estudios Hanckey *et al.* 2012 y Hong *et al.* 2017 siendo de 676 días y 28 días respectivamente. El caso de Hong *et al.* 2017 presenta un periodo de seguimiento inferior aunque también es el estudio que menos aporta en número de pacientes (195)
- Número de estudios insuficiente para valorar el sesgo de publicación
- Los efectos en ambos estudios son similares, así como la intervención y la definición de los desenlaces
- El estudio de Hong *et al.* 2017 se observaron menos de 300 eventos para cada intervención y variable. En el estudio de Hanckey *et al.* 2012 se observó un margen de no inferioridad de 1,46
- El intervalo de confianza incluye riesgos y beneficios
- El intervalo de confianza del efecto relativo presenta una diferencia entre los extremos del intervalo de confianza mayor del 25%, incluyendo el valor nulo
- El estudio que aportó 7468 pacientes (Hanckey *et al.* 2012) es un análisis de subgrupo de un ECA pivotal de no inferioridad con sesgo de desgaste al presentar pérdidas de pacientes del 25 % en el grupo de intervención y 24 % en el grupo control. En el estudio se ha realizado el análisis por protocolo y por intención de tratar. El patrocinador procede de la industria farmacéutica (financia el análisis y participa en la elaboración del manuscrito, siendo 2 empleados de la empresa coautores de la publicación); el estudio que aportó 195 pacientes (Hong *et al.* 2017) es un estudio preliminar de eficacia no enmascarado para los pacientes y médicos aunque el resultado de algunos de estos desenlaces (mortalidad, nuevo ictus o hemorragias mayor) se afectarían poco o nada por esta circunstancia ya que la observación es improbable que afecte a los resultados
- En el estudio de mayor peso, con 1595 pacientes (Uchiyama *et al.* 2019), se desarrolló la investigación en una población de Japón por lo que se administró dosis más bajas que las recomendadas para la población del SNS (45,8 % presentaron una dosificación distinta a la identificada en ficha técnica, inferior a 15 mg/día). Esta circunstancia podría infraestimar el efecto del tratamiento
- Los estudios observacionales incluidos (Lasek-Bal *et al.* 2016, Uchiyama *et al.* 2018 y Paccinaroni *et al.* 2017) no incluyeron intervalos de confianza ni tamaño óptimo de información por lo que no presenta parámetros que permitan analizar adecuadamente la precisión de los resultados incluidos
- El estudio realizado por Lasek-Bal *et al.* 2016, con 209 pacientes en tratamiento con rivaroxabán a 15 mg por día presentó sesgo por pérdida > 20 % (45 pacientes presentaron interrupción del tratamiento)

- l. Los estudios observacionales presentaron potenciales factores de confusión residual no controlados por lo que sus resultados podrían estar disminuyendo el efecto demostrado o incrementando el efecto estudiado. No se identificaron factores que pudieran aumentar la calidad inicial de los estudios como el efecto gran magnitud o gradiente dosis- respuesta
- m. En general se observó alto riesgo de sesgos debidos principalmente a la descripción poco clara de la selección de participantes (Pacciaroni *et al.* 2017), sesgos posibles en la medida de los resultados y la intervención, siendo esto poco relevante en variables como mortalidad por cualquier causa y relevante en variables como hemorragia leve. Se observó un periodo de seguimiento corto (Pacciaroni *et al.* 2017 y Lasek-Bal *et al.* 2016) y posible sesgos debido a la presencia de datos faltantes (Lasek-Bal *et al.* 2016)
- n. El estudio que aportó 7468 pacientes (Hanckey *et al.* 2012) es un análisis de subgrupo de un ECA pivotal de no inferioridad con sesgo de desgaste al presentar pérdidas de pacientes del 25 % en el grupo de intervención y 24 % en el grupo control. En el estudio se ha realizado el análisis por protocolo y por intención de tratar. El patrocinador procede de la industria farmacéutica que financia el análisis, participa en la elaboración del manuscrito (2 empleados fueron coautores)
- o. No es valorable al tener un solo estudio
- p. La medida del desenlace, la intervención y la población del estudio son similares a las evaluadas
- q. Escaso número de eventos, inferior a 200
- r. En 2180 pacientes de estudios observacionales se hallaron 92 eventos de nuevo ictus
- s. Escaso número de eventos: 65 en el grupo de rivaroxabán y 57 en el grupo de warfarina
- t. En 2180 pacientes de estudios observacionales se hallaron 69 eventos hemorrágicos graves
- u. La principal diferencia radica en la forma de medir la presencia de hemorragia leve y la inclusión de la "tendencia a la hemorragia" en un único estudio (Uchiyama *et al.* 2019). Esta tendencia se incluye con los eventos hemorrágicos leves
- v. En el estudio de mayor peso, con 1595 pacientes (Uchiyama *et al.* 2019), se desarrolló la investigación en una población de Japón por lo que se administró dosis más bajas que las recomendadas para la población del SNS (45,8 % presentaron una dosificación distinta a la identificada en ficha técnica, inferior a 15 mg/día). Se penaliza por esta circunstancia dado que la presencia de dosis inferior puede afectar a la presencia de hemorragias leves, infraestimando este parámetro
- w. En 1971 pacientes de estudios observacionales se hallaron 4 eventos de embolismo sistémico
- x. Ausencia de eventos en el grupo de rivaroxabán y en el grupo de warfarina
- y. ECA fase 2 (estudio preliminar de eficacia); los pacientes y médicos responsables conocían el tratamiento asignado, se realizó un análisis modificado por intención de tratar (Hong *et al.* 2017)

Referencias

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>

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>

Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Online]. 2014 May [citado mayo 2021];45(5):1545-88. URL: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48>

- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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)
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>

- Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Kõrv J, Lal A, *et al.* Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* [Online]. 2019 Sep [citado junio 2021];4(3):198-223. URL: <https://doi.org/10.1177/2396987319841187>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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.
- 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>
- 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.0000000000000158>. Erratum in: *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e138. Erratum in: *Stroke*. 2018 Apr 18; 49(6):e233-4.

- 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>
- 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>
- 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
- 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>
- 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>
- 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>

Pregunta clínica nº 2

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

Esta pregunta incluye **3 subpreguntas** o comparaciones, son las siguientes:

- Subpregunta 2.1.** ¿Podría utilizarse el cierre de FOP más antiplaquetarios vs. anticoagulación para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?
- Subpregunta 2.2.** ¿Podría utilizarse 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 utilizarse la anticoagulación vs. tratamiento con antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?

Pregunta de investigación formato PICO

Descripción	Alcance
Población	Pacientes mayores de 18 años con foramen oval permeable, y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio
Intervención	Tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante)
Comparación	Cualquiera
Resultados	<i>Eficacia, efectividad y seguridad</i> Resultados considerados clave: nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa cardiovascular, embolismo sistémico; eventos tromboembólicos; eventos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, angina inestable); eventos vasculares como embolismo arterial, nuevo AIT; hemorragia grave; tiempo hasta un nuevo ictus, infarto o complicación grave; recurrencia vascular (ictus, embolismo arterial, embolismo pulmonar, rotura o disección de aneurisma de aorta), insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, satisfacción del paciente; adherencia al tratamiento y limitaciones en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) Resultados considerados importantes: hemorragia leve de repetición, reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); medicación: comodidad, efectos adversos leves relacionados con la administración del tratamiento (comodidad, pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo), tiempo de estancia hospitalaria; calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de evaluación, estudios primarios (ensayos clínicos y estudios observacionales)

Búsqueda de la evidencia y selección de estudios

Fuentes consultadas

Bases de datos	Resultados
MEDLINE	81
EMBASE	67
WOS	11
COCHRANE	37
CLINICAL TRIALS	42
DUPLICADOS	154
Total (sin duplicados)	56
SELECCIONADOS (primer cribado)	1
Total SELECCIONADOS	81

Estas fuentes fueron consultadas de forma periódica, siendo la última actualización **en noviembre del 2020**.

Además de las bases y fuentes antes mencionadas, se exploraron otras bases de datos con el objetivo de localizar literatura con enfoque cualitativo y centrado en la evaluación de variables identificadas como relevantes, críticos o claves por los pacientes. El resultado de dicha exploración se muestra a continuación.

Otras fuentes consultadas

Bases de datos	Resultados
IBECS, LILACS, CUMED, Sec. Est. Saúde SP, MedCarib Literatura en Ciencias de la Salud de Caribe, BDENF - Enfermería javascript: remove_filter('db_bdenf') literatura científico-técnica brasileña en Enfermería (a través del Portal Regional de la Biblioteca Virtual del SSPA: Información y Conocimiento)	IBECS:40 LILACS:24 CUMED: 2 Sec. Est. Saúde SP:0 MedCarib:0 BDENF - Enfermería: 0 Total: 66
Joanna S. Bridge	0
CUIDEN	0
Cinhal	23
DUPLICADOS	89
Total (sin duplicados)	1
SELECCIONADOS (primer cribado)	1
Total SELECCIONADOS	0
Total	0

Fecha / rango de la primera búsqueda

Primera búsqueda: diciembre 2018

Fecha de la última actualización de la búsqueda bibliográfica

Diciembre de 2020

Número de estudios seleccionados

El número de estudios identificados fue de 196 (154 artículos sin duplicados), obtenidos en formato resumen. De éstos, se seleccionaron 56 para su revisión a texto completo. Tras esta revisión, únicamente 1 estudio cumplió los criterios de inclusión (Mir *et al.* 2018). De la búsqueda realizada para la identificación de referencias publicadas con un enfoque cualitativo, se identificaron 89. De ellas, solo se consideró una referencia para su lectura a texto completo, siendo finalmente excluida.

En la primera actualización de la búsqueda realizada en septiembre de 2019 se localizaron 55 referencias (39 documentos sin duplicados). De ellos se seleccionaron 8 para su revisión a texto completo aunque solo 2 cumplieron los criterios de inclusión, fueron un ensayo clínico y una revisión sistemática con metaanálisis (Kasner *et al.* 2019 y Tsvigoulis *et al.* 2018). Estas dos referencias fueron finalmente excluidas.

Del mismo modo, en la actualización de la búsqueda realizada en diciembre, antes de la finalización de la Guía se localizaron 43 referencias (CORE de la estrategia de búsqueda en las bases MedLine, Embase y Cochrane), no incluyéndose ninguna de ellas.

Durante todo el desarrollo de la Guía se establecieron alertas en MedLine, no incluyéndose ninguna de las referencias localizadas.

Criterios de inclusión de los estudios

Pacientes mayores de 18 años con foramen oval permeable y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio.

Intervención: Tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante) para la prevención secundaria de ictus.

Comparador: Cualquier tratamiento administrado para prevención secundaria de ictus.

Resultados:

Resultados claves (eficacia, efectividad y seguridad)

- Resultados considerados clave: nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa cardiovascular, embolismo sistémico; eventos tromboembólicos; eventos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, angina inestable); eventos vasculares (embolismo arterial, embolismo pulmonar, rotura o disección de aneurisma de aorta), nuevo AIT; hemorragia grave; tiempo hasta un nuevo ictus, infarto o complicación grave; recurrencia vascular (ictus, embolismo arterial, embolismo pulmonar, rotura o disección de aneurisma de aorta), insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, satisfacción del paciente; adherencia al tratamiento y limitaciones en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).
- Resultados considerados importantes: hemorragia leve de repetición, reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); medicación: comodidad, efectos adversos leves relacionados con la administración del tratamiento (comodidad, pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo), tiempo de estancia hospitalaria; calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). En relación con la seguridad, se identificará principalmente hemorragia o sangrado mayor aunque se considerarán hemorragias de cualquier localización y tipo, así como cualquier otro tipo de evento adverso.

Contexto: Cualquier contexto.

Diseño de los estudios: Revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de evaluación y estudios primarios (ensayos clínicos y estudios observacionales).

Criterios de exclusión de los estudios

Documentos que no incluyeron en el título o resumen la intervención de este informe

Estudios fetales, en neonatos o niños

Estudios realizados en animales, *ex vivo* o con modelos de simulación

Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio

Estudios que realizaron la intervención en subgrupos de poblaciones (diabetes, hipertensión...)

Estudios sobre prevención primaria de ictus

Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas de campo y comunicaciones a congresos salvo que incluyeran resultados analizables

Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, francés, italiano o portugués

Estudios realizados en animales, *ex vivo* o con modelos de simulación

Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio

Estudios que realizaron la intervención en subgrupos de poblaciones con un rango de edad específico o una patología definida (diabetes, hipertensión...)

Estudios sobre prevención primaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular

Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas de campo y comunicaciones a congresos

Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, francés, italiano o portugués

Estrategias de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda 23 de octubre 2018
MEDLINE	Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to November 30, 2018>Search Strategy Lanzada: 4 diciembre 2018 - stroke/ or stroke,lacunar/ or brain ischemia/ or brain infarction/ or brain stem infarctions/ or cerebral infarction/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia, brain/ or ischemic attack, transient/ or infarction, anterior cerebral artery/ (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*).ti,ab. ((brain? or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) adj3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)).ti,ab. ((cerebro adj vasc*) or (brain adj2 vasc*)).ti,ab. - or/1-4 ((after or follow* or post or later or next) adj4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. ((recurren* or previ* or histor* or suffer*) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. ((surviv* or patient*) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. - or/6-8 - Foramen Ovale, Patent/ ((foramen adj2 ovale) or 'pfo').ti,ab. 10 or 11 5 and 9 and 12 - secondary prevention/ ((stroke* or ictus or CVA or TIA) adj5 (prevent* or care* or manag*)).ti,ab. (secondar* adj2 (prevent* or care* or manag*)).ti,ab.

MEDLINE	17 (((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) adj2 (stroke* or ictus or TIA or CVA)) and (therap* or treatment*)):ti,ab. 18 pc.fs. 19 or/14-18 20 13 and 19 21 exp anticoagulants/ or exp platelet aggregation inhibitors/ or exp Factor Xa Inhibitors/ or thrombolytic Therapy/ 22 ((anti adj2 coagula*) or anticoagula* or (thrombin adj2 Inhibitor*)):ti,ab. 23 ((direct adj2 antithrombin*) or (factor adj2 (Xa or 10a) adj2 inhibitor*)):ti,ab. 24 ('ACOs' or 'ACOD' or 'NACO' or 'NOACS'):ti,ab. 25 ((new adj2 anticoagula*) or (direct adj2 anticoagula*) or ('vitamin K' adj2 antagonist)):ti,ab. 26 (antithrombotic* adj2 (treatment* or therap*)):ti,ab. 27 (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban).af. 28 or/21-27 29 20 and 28 30 imit 29 to yr="2013 -Current
EMBASE	BBDD EMBASE (Embase.com) LANZAMIENTO 2018 Prevención secundaria de Ictus FO_ #1 'stroke patient'/exp #2 'cerebrovascular accident'/exp OR 'brain ischemia'/exp OR 'brain infarction'/de OR 'brain stem infarction'/de OR 'cerebral artery disease'/exp OR 'thromboembolism'/exp #3 stroke*:ti,ab OR ictus:ti,ab OR cva:ti,ab OR tia:ti,ab OR apoplex*:ti,ab #4 ((brain\$ OR cerebr* OR cerebell* OR intracerebral OR intracran* OR cardiovas*) NEAR/3 (accident* OR attack* OR infarct* OR ischaemic* OR ischemic*)):ti,ab #5 ((cerebro NEAR/1 vasc*):ti,ab) OR ((brain NEAR/2 vasc*):ti,ab) #6 ((thrombo* NEAR/3 (brain OR cerebr* OR cerebrovascular OR intracranial)):ti,ab) OR (((obstruct* OR occlus*) NEAR/2 (brain OR cerebral)):ti,ab) OR thromboembolism*:ti,ab #7 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8 ((after OR follow* OR post OR later OR next) NEAR/4 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)): ti,ab #9 ((recurren* OR previ* OR histor* OR suffer* OR prior*) NEAR/2 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack* OR emboli* OR thromboemboli*)):ti,ab #10 ((patient* OR surviv*) NEAR/2 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)):ti,ab #11 #8 OR #9 OR #10 #12 #7 AND #11 #13 #1 OR #12 #14 patent foramen ovale'/exp #15 ((foramen NEAR/2 ovale): ti,ab) OR 'pfo':ti,ab #16 #14 OR #15 #17 #13 AND #16 #18 'secondary prevention'/exp #19 (((stroke* OR ictus OR cva OR tia) NEAR/5 (prevent* OR care* OR manag*)): ti,ab) #20 (secondar* NEAR/2 (prevent* OR care* OR manag*)):ti,ab #21 (((recurren* OR previ* OR histor* OR suffer* OR surviv*) NEAR/2 (stroke* OR ictus OR tia OR cva)): ti,ab) AND (therap*:ti,ab OR treatment*:ti,ab) #22 #18 OR #19 OR #20 OR #21 #23 #17 AND 'prevention'/lnk #24 #17 AND #22 #25 #23 OR #24 #26 'anticoagulant agent'/exp OR 'antithrombotic agent'/exp OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp

EMBASE	#27 ((thrombin NEAR/2 inhibitor*): ti,ab) OR anticoagula*:ti,ab OR ((anti NEAR/2 coagula*):ti,ab) #28 ((direct NEAR/2 antithrombin*): ti,ab) OR (((factor NEAR/2 (xa OR 10a)): ti,ab) AND inhibitor*:ti,ab) #29 acos:ti,ab OR acod:ti,ab OR naco:ti,ab OR oacs:ti,ab #30 ((new NEAR/2 anticoagula*): ti,ab) OR ((direct NEAR/2 anticoagula*):ti,ab) OR (('vitamin k' NEAR/2 antagonist):ti,ab) #31 'apixaban' OR 'edoxaban' OR 'dabigatran' OR 'rivaroxaban' #32 #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 #33 #25 AND #32 #34 #33 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #34 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it)
COCHRANE	Search Name: Foramen Oval ID Search #1 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees 2 MeSH descriptor: [Brain Ischemia] explode all trees 3 MeSH descriptor: [Brain Infarction] explode all trees 4 MeSH descriptor: [Cerebral Infarction] explode all trees 5 (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*): ti,ab,kw 6 ((brain or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) and (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)):ti,ab,kw 7 ((cerebro* and vasc*) or (brain* and vasc*)): ti,ab,kw 8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 9 ((after or follow* or post or later or "next") and (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)): ti,ab,kw 10 ((recurren* or previ* or histor* or suffer*) and (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)): ti,ab,kw 11 ((surviv or patient) and (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)): ti,ab,kw 12 #9 or #10 or #11 13 MeSH descriptor: [Foramen Ovale, Patent] explode all trees 14 ((foramen and oval*) or "pfo"): ti,ab,kw 15 #13 or #14 16 #8 and #12 and #15 17 MeSH descriptor: [Secondary Prevention] explode all trees 18 ((stroke* or ictus or CVA or TIA) and (prevent* or care* or manag*)):ti,ab,kw 19 (secondar* and (prevent* or care* or manag*)): ti,ab,kw 20 (((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) and (stroke* or ictus* or TIA or CVA)) and (therap* or treatment*)): ti,ab,kw 21 #17 or #18 or #19 or #20 22 #16 and #21 23 MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees 24 MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees 25 MeSH descriptor: [Factor Xa Inhibitors] explode all trees 26 ((anticoagula* and (agent* or drug*)) or anticoagula* or (thrombin* and Inhibitor*)): ti,ab,kw 27 ((direct and antithrombin*) or (factor and (Xa or 10a) and inhibitor*)): ti,ab,kw 28 ("ACOs" or "ACOD" or "NACO" or "NOACS"): ti,ab,kw 29 ((new and anticoagula*) or (direct and anticoagula*) or ("vitamin K" and antagonist)): ti,ab,kw 30 (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban): ti,ab,kw 31 #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 32 #22 and #31
CLINICAL TRIALS	Se realizó una búsqueda manual en la base de datos <i>Clinical trials</i>. Se buscaron todos los estudios que incluyeran como enfermedad el foramen oval permable para cada uno de los fármacos anticoagulantes directos (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán). Se seleccionaron los ensayos que muestren resultados realizados en pacientes adultos o ancianos

Literatura Cualitativa

Base de datos	Estrategia de búsqueda	
Portal Regional de la BVS: Information y Conocimiento para la Salud: IBECS, LILACS CUMED, SeC. Est. Saúde SP, MedCarib, BDENF- Enfermería	Palabras clave: ictus AND (prevención secundaria)	
Joana Bridge Institute http://es.connect.jbiconnectplus.org/Search.aspx	Palabras clave: ("Ictus") AND ("Prevención secundaria")	
CUIDEN	Palabras clave: ("Ictus") AND ("Prevención secundaria")	
CINHAL	S1	(TI (stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*)) OR AB (stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) OR SU (stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*)
	S2	TI ((brain# or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) N3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)) OR AB ((brain# or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) N3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)) OR SU ((brain# or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) N3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*))
	S3	TI ((cerebro N2 vasc*) or (brain N2 vasc*)) OR AB ((cerebro N2 vasc*) or (brain N2 vasc*)) OR SU ((cerebro N2 vasc*) or (brain N2 vasc*))
	S4	s1 or s2 or s
	S5	TI ((after or follow* or post or later or next) N4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) OR AB ((after or follow* or post or later or next) N4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) OR SU ((after or follow* or post or later or next) N4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*))
	S6	TI ((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv* or patient*) N2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) OR AB ((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv* or patient*) N2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) OR SU ((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv* or patient*) N2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*))
	S7	S5 OR S6
	S8	S4 AND S7
	S9	MH ("Stroke Patients")
	S10	S8 OR S9
	S11	(MH "Heart septum") OR TI ((foramen N2 ovale) OR pfo) OR AB ((foramen N2 ovale) OR pfo) OR SU ((foramen N2 ovale) OR pfo)
	S12	S10 AND S11

S13	TI ((secondar*) N2 (prevent* or care* or manag*)) OR AB ((secondar*) N2 (prevent* or care* or manag*)) OR SU ((secondar*) N2 (prevent* or care* or manag*))
S14	TI ((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (prevent* or care* or manag*)) OR AB ((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (prevent* or care* or manag*)) OR SU ((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (prevent* or care* or manag*))
S15	TI (((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (recurren* or previ* or histor* or suffer*)) AND (treatment* or therap*)) OR AB (((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (recurren* or previ* or histor* or suffer*)) AND (treatment* or therap*)) OR SU (((stroke* or ictus or cva or TIA or apoplex*) N2 (recurren* or previ* or histor* or suffer*)) AND (treatment* or therap*))
S16	S13 OR S14 OR S15
S17	S12 AND S16
S18	MH anticoagulants OR MH platelet aggregation inhibitors OR MH factor xa inhibitor OR MH thrombolytic therapy
S19	TI (((anti N2 coagula*) or anticoagula* or (thrombin* N2 inhibitor*))) OR (((anti N2 coagula*) or anticoagula* or (thrombin* N2 inhibitor*))) OR AB (((anti N2 coagula*) or anticoagula* or (thrombin* N2 inhibitor*))) OR SU (((anti N2 coagula*) or anticoagula* or (thrombin* N2 inhibitor*))) OR TI (((direct N2 antithrombin*) or (factor N2 (Xa or 10a) N2 inhibitor*))) OR AB (((direct N2 antithrombin*) or (factor N2 (Xa or 10a) N2 inhibitor*))) OR SU (((direct N2 antithrombin*) or (factor N2 (Xa or 10a) N2 inhibitor*))) OR TI (((ACO or ACOD or NACO or NOACS))) OR AB (((ACO or ACOD or NACO or NOACS))) OR SU (((ACO or ACOD or NACO or NOACS))) OR TI (((new N2 anticoagula*) or (direct N2 anticoagula*) or (vitamin N3 antagonist))) OR AB (((new N2 anticoagula*) or (direct N2 anticoagula*) or (vitamin N3 antagonist))) OR SU (((new N2 anticoagula*) or (direct N2 anticoagula*) or (vitamin N3 antagonist))) OR TI ((antithrombotic* N2 (treatment* or therap*))) OR AB ((antithrombotic* N2 (treatment* or therap*))) OR SU ((antithrombotic* N2 (treatment* or therap*))) OR TI (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban) OR AB (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban) OR SU (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban)
S20	S18 OR S19
S21	S20 AND S17

Evidencia

Perfiles de evidencia o tablas de resultados de la pregunta clínica n ° 2

Estas tablas de resultados o perfiles de evidencia fueron facilitados al GEG como la síntesis de los resultados obtenidos del análisis de la evidencia localizada. Esta síntesis se facilitó al GEG antes de la elaboración de las recomendaciones. A continuación se detallan los resultados de las 3 subpreguntas en las que se dividió la pregunta clínica n.º 2.

Pregunta clínica n.º 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?

Subpregunta 2. 1. ¿Podría usarse el cierre de FOP MÁS ANTIPLAQUETARIOS vs. ANTICOAGULACIÓN para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cierre de FOP más antiplaquetarios	Anticoagulación	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: media 5,6 años) ^a												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^b	No es serio ^b	No es serio ^{b,c}	Serio ^d	Ninguno	9 / 1000 (0,9 %)	13 / 1000 (1,3 %)	RR 0,69 (0,02 a 32,36)	4 menos por 1000 (de 13 menos a 9 más) ^e	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Ictus isquémico (seguimiento a 5,3 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^b	No es serio ^b	No es serio ^{b,f}	Muy serio ^g	Ninguno	13 / 1000 (1,3 %)	29 / 1000 (2,9 %)	OR 0,44 (0,08 a 3,83)	16 menos por 1000 (de 29 menos a 10 más) ^h	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Subpregunta 2. 1. ¿Podría usarse el cierre de FOP MÁS ANTIPLAQUETARIOS vs. ANTICOAGULACIÓN para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?												
Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cierre de FOP más antiplaquetarios	Anticoagulación	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Sangrado o hemorragia mayor (seguimiento 5,3 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^b	No es serio ^b	No es serio ^{b,f}	Serio ⁱ	Ninguno	7 / 1000 (0,7 %)	27 / 1000 (2,7 %)	OR 0,26 (0,07 a 0,82)	20 menos por 1000 (de 27 menos a 2 menos) ⁱ	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
AIT (seguimiento 5,3 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^b	No es serio ^b	No es serio ^c	Serio ^k	Ninguno	28 / 1000 (2,8 %)	22 / 1000 (2,2 %)	OR 1,27 (0,40 a 4,52)	6 más por 1000 (de 22 menos a 22 más) ^{j,l}	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Embolismo sistémico (seguimiento a 5,3 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^b	No es serio ^b	No es serio ^{c,m}	Serio ⁿ	Ninguno	0 / 1000 (0,0 %)	0 / 1000 (0,0 %)	OR 291 (0 a 999)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) ^o	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Mortalidad por ictus - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Mortalidad de causa vascular - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Infarto agudo de miocardio - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: Intervalo de confianza; **RR**: Razón de riesgos; RR: Razón de momios

Explicaciones

- Se consideró como punto de partida la revisión sistemática elaborada por Mir *et al.* 2018. Esta revisión incluyó resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados: CLOSE, CLOSURE, GORE REDUCE, PC trial, RESPECT. No se obtuvieron resultados para todas las variables estudiadas en todos los ensayos
- Información facilitada por los autores (Mir *et al.* 2018). No se detalla más información sobre la evaluación realizada
- La evidencia directa utilizada por Mir *et al.* 2018 procedió de 353 pacientes (1 estudio)

- d. Los autores de Mir *et al.* 2018 consideraron que los resultados en esta variable presentaron imprecisión seria debida a la existencia de amplios intervalos de confianza que incluían beneficios y daños. Descartaron considerarla muy seria por el valor del límite inferior del intervalo de confianza (9). Además, observaron y señalaron que el número de eventos fue bajo, no aplicando por este motivo ningún tipo de penalización o limitación añadida
- e. El intervalo de confianza del efecto absoluto calculado por los autores de Mir *et al.* 2018 presentó como límite inferior 9 casos más (IC del 95 %), sin embargo el cálculo automático obtenido en GRADE PRO obtiene como límite inferior 408 casos más (mortalidad). Los autores facilitaron explicaciones sobre por qué optaron por calcular la diferencia de riesgo (permitía obtener reducciones mayores que con estimaciones puntuales) y que, para evitar confusiones, truncaron las cifras que presentaban la reducción máxima igualandola a la tasa de eventos de cierre de FOP. Los autores no realizaron ninguna explicación adicional sobre este aspecto
- f. El estudio de Mir *et al.* 2018 incluyó evidencia directa procedente de un estudio con 353 pacientes y evidencia indirecta procedente de pacientes con tromboembolismo venoso (TEV). Para la síntesis de estos resultados se excluyeron los resultados procedentes de evidencia indirecta al considerarse una población diferente a la estudiada, incluyéndose únicamente los resultados relativos a los 353 pacientes considerados evidencia directa
- g. Los autores Mir *et al.* 2018 consideraron que los resultados mostraron imprecisión muy seria debida a amplios intervalos de confianza y bajo número de eventos
- h. El cálculo del intervalo es el procedente de los cálculos establecidos por los autores, al igual que en la variable mortalidad, al contrastarlos con los datos que se obtienen con la aplicación GRADE Pro se observan diferencias en el intervalo de confianza del efecto absoluto. GRADE PRO obtiene como límite superior 27 casos menos y como límite inferior 74 ictus más (IC del 95 %)
- i. Imprecisión seria debida a amplios intervalos de confianza, ausencia de beneficios importantes y bajo número de eventos (Mir *et al.* 2018)
- j. El intervalo de confianza fue calculado por los autores de Mir *et al.* 2018, no incluyeron información adicional
- k. Mir *et al.* 2018 identificaron imprecisión seria en los resultados con amplios intervalos de confianza que incluían beneficios y daños apreciables y bajo número de eventos
- l. Los cálculos obtenidos por la aplicación GRADE PRO mostraron diferencias con los cálculos realizados por los autores. GRADE PRO obtuvo como límites del intervalo de confianza del efecto absoluto de 13 casos menos de AIT a 70 episodios más
- m. No se consideró la evidencia procedentes de estudios que incluían pacientes con tromboembolismo venosos al considerase una población diferente
- n. Los autores de Mir *et al.* 2018 señalaron que la imprecisión fue seria sin que incluyeran ningún pie de página explicando esta circunstancia. El grupo metodológico de esta guía consideró que los intervalos fueron muy amplios y el número de eventos bajo por lo que la imprecisión podría considerarse seria o muy seria
- o. El intervalo de confianza fue calculado por los autores de Mir *et al.* 2018

Referencias

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.

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?												
Evaluación de la evidencia							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cierre del foramen oval permeable (FOP) más antiplaquetarios	Tratamiento antiplaquetario	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento 3,8 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^b	No es serio ^c	No es serio ^d	Serio ^e	Ninguno	9 / 1000 (0,9 %)	3 / 1000 (0,3 %)	OR 3,28 (0,20 a 174,22)	6 más por 1000 (de 3 menos a 9 más) ^{f,g}	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Ictus isquémico (seguimiento a 3,8 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^h	No es serio ⁱ	No es serio ^d	Serio ^j	Ninguno	13 / 1000 (1,3 %)	100 / 1000 (10,0 %)	OR 0,12 (0,04 a 0,27)	87 menos por 1000 (de 100 menos a 33 menos) ^f	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sangrado o hemorragia mayor (seguimiento 3,8 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^k	No es serio ^k	No es serio ^d	Serio ^j	Ninguno	7 / 1000 (0,7 %)	14 / 1000 (1,4 %)	OR 0,48 (0,20 a 1,12)	7 menos por 1000 (de 14 menos a 1 más) ^f	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
AIT (seguimiento a 3,8 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^k	No es serio ^k	No es serio ^d	Serio ^l	Ninguno	28 / 1000 (2,8 %)	34 / 1000 (3,4 %)	OR 0,82 (0,32 a 2,11)	6 menos por 1000 (de 34 menos a 15 más) ^k	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Embolismo sistémico (seguimiento a 3,8 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^d	No es serio ^k	No es serio ^k	Serio ^m	Ninguno	5 / 1000 (0,5 %)	6 / 1000 (0,6 %)	OR 0,83 (0,13 a 7,25)	1 menos por 1000 (de 6 menos a 4 más) ^m	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Razón de momios

Explicaciones

- a. El punto de partida se considera la revisión sistemática elaborada por Mir *et al.* 2018. Esta revisión incluyó resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados: CLOSE, CLOSURE, GORE REDUCE, PC trial y RESPECT
- b. Valoración de la imprecisión facilitada por los autores
- c. Valoración de la inconsistencia facilitada por los autores
- d. Los autores consideraron que la evidencia obtenida en el metaanálisis elaborado por Mir *et al.* 2018 fue directa y procedió de 1257 pacientes (3 estudios)
- e. Imprecisión sería debida a la presencia de intervalos de confianza amplios (incluyendo daños apreciables) y bajo número de eventos
- f. El cálculo del intervalo de confianza fue realizado por los autores de Mir *et al.* 2018. En las variables mortalidad por cualquier causa, ictus isquémico y hemorragia o sangrado mayor se consideró la reducción máxima igual a la tasa de eventos
- g. El riesgo basal en pacientes candidatos a cierre de FO fue considerado para estimar el efecto absoluto en el brazo de tratamiento antiplaquetario. Se calculó el riesgo basal en el brazo de cierre del FO mediante la mediana del riesgo obtenido en los seis ECA incluidos en la síntesis del estudio Mir *et al.* 2018. Esto permitió la valorar la consistencia en la estimación del efecto absoluto en los brazos de cierre del FO
- h. El panel de expertos de Mir *et al.* 2018 señaló que a pesar de la inadecuada o ausencia de cegamiento de los participantes y el personal (lo que generaría un posible sesgo de rendimiento) decidieron no penalizar el diseño del estudio ya que consideraron que la variable estudiada era objetiva (ictus isquémico). Esta decisión se consideró límite
- i. El panel de expertos de Mir *et al.* 2018 consideraron que la inconsistencia no se afectaba de forma seria por lo que no penalizaron este aspecto. Esta fue una decisión límite (valores I² = 54 %, siendo el estadístico I² aquel que describe el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo (azar))
- j. Imprecisión sería por bajo número de eventos (información aportada por los autores de Mir *et al.* 2018)
- k. Cálculos facilitados por los autores de Mir *et al.* 2018
- l. Imprecisión sería debida a amplios intervalos de confianza incluyendo tanto beneficios como daños apreciables y al bajo número de eventos
- m. Las variables analizadas incluyeron el cálculo del intervalo de confianza realizado por los autores de Mir *et al.* 2018 salvo en la variable embolismo sistémico. En este caso no se incluyó ningún valor referido al intervalo de confianza ni explicación de su ausencia. Al realizar los cálculos de forma automática en GRADE Pro se observa que la diferencia entre tratar con ambas opciones es 1/1000 y su intervalo de confianza es de 5 embolismos sistémicos menos hasta 36 más. Esta información hace que el equipo metodológico reconsidere la información sobre imprecisión, considerando que podría considerarse seria por incluir el intervalo de confianza beneficios y daños. Se ha localizado información publicada por los autores en la aplicación Magic App, en ella sí se incluye el intervalo de confianza (incluido en esta síntesis). En ambos casos (análisis de GRADE Pro y cálculos localizados en Magic App) los resultados de intervalo de confianza se muestran imprecisos al incluir beneficios y daños

Referencias

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

Subpregunta 2. 3. ¿Podría usarse la anticoagulación vs. tratamiento con antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?												
Evaluación de la evidencia							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anticoagulantes	Tratamiento antiplaquetario	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento 3,2 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^b	No es serio ^{c,d}	No es serio ^e	Muy serio ^f	Ninguno	13 / 1000 (1,3 %)	3 / 1000 (0,3 %)	OR 4,81 (0,31 a 224,43)	10 más por 1000 (de 3 menos a 357 más) ^{g,h}	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Ictus isquémico (seguimiento 5,3 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^b	No es serio ⁱ	No es serio ^{j,k}	Muy serio ^l	Ninguno	29 / 1000 (2,9 %)	100 / 1000 (10,0 %)	OR 0,27 (0,03 a 1,21)	71 menos por 1000 (de 100 menos a 17 más) ^{g,m}	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Sangrado o hemorragia mayor (seguimiento 3,2 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^b	No es serio ^{c,d}	No es serio ^{e,k}	Serio ⁿ	Ninguno	26 / 1000 (2,6 %)	14 / 1000 (1,4 %)	OR 1,90 (0,68 a 5,35)	12 más por 1000 (de 5 menos a 65 más) ^{g,h}	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Ataque isquémico transitorio -AIT (seguimiento a 5,3 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^o	No es serio ⁱ	Muy serio ^p	No es serio ^q	Ninguno	22 / 1000 (2,2 %)	34 / 1000 (3,4 %)	OR 0,6 (0,19 a 1,98)	12 menos por 1000 (de 34 menos a 24 más) ^{g,r}	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Embolismo sistémico (seguimiento 5,3 años)												
5 ^{1,a}	Ensayos aleatorios	No es serio ^{b,s}	No es serio ⁱ	No es serio ^t	Serio ^u	Ninguno	0 / 1000 (0,0 %)	0 / 1000 (0,0 %)	No estimable	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) ^v	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

Explicaciones

- El punto de partida se considera la revisión sistemática elaborada por Mir *et al.* 2018. Esta revisión incluye los resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se tratan de CLOSE, CLOSURE, GORE REDUCE, PC trial, RESPECT
- Los autores de Mir *et al.* 2018 no identificaron motivos para aumentar el riesgo de sesgos, detectaron únicamente imprecisión importante que evaluaron en el apartado correspondiente
- Datos de 408 pacientes procedentes de 2 estudios
- Los autores Mir *et al.* 2018 no identificaron inconsistencia en los resultados de los dos estudios incluidos

- e. Los autores de Mir *et al.* 2018 consideraron que la evidencia procedente de los 2 estudios disponibles (408 pacientes) fue directa
- f. Mir *et al.* 2018 consideraron que la imprecisión debía considerarse muy seria debida al bajo número de eventos y amplios intervalos de confianza que incluía apreciables beneficios y riesgos
- g. Los autores de Mir *et al.* 2018 realizaron el cálculo del riesgo basal para el antiplaquetario utilizando la estimación calculada del efecto absoluto. El riesgo inicial calculado (10 %) fue similar al riesgo inicial calculado utilizando la mediana de los estudios incluidos (9 %)
- h. Los cálculos realizados por los autores para el intervalo de confianza del valor absoluto no coinciden con los obtenidos mediante GRADE Pro. La aplicación presenta como límite inferior 4 casos menos de sangrado y como límite superior 57 episodios de sangrado mayor más
- i. No es aplicable al obtener los datos de un único estudio (361 pacientes)
- j. Los autores de Mir *et al.* 2018 consideraron que los resultados del único estudio localizado (361 pacientes) generó evidencia directa
- k. Para la elaboración de los resultados no se incluyeron los resultados procedentes de estudios con pacientes afectados de tromboembolismo venoso por considerarse evidencia indirecta
- l. Los autores de Mir *et al.* 2018 consideraron la imprecisión muy seria debida a la presencia de bajo número de eventos e intervalos de confianza amplios que incluían daños apreciables
- m. Los cálculos para el intervalo de confianza del efecto absoluto obtenidos por GRADE Pro fueron 19 menos como límite superior y 97 más como límite inferior
- n. Los autores Mir *et al.* 2018 consideraron que existía imprecisión seria debido a un amplio intervalo de confianza y bajo número de eventos
- o. Los autores (Mir *et al.* 2018) no identifican motivos para aumentar el riesgo de sesgos, detectaron únicamente la evidencia indirecta que evaluaron en el apartado correspondiente.
- p. Los autores identificaron limitaciones serias por la presencia de evidencia indirecta por lo que podría afectar a la extrapolación de los resultados obtenidos. No se consideró la evidencia adicional procedente de los ensayos clínicos realizados en pacientes en tratamiento con anticoagulantes vs. antiplaquetarios para la prevención secundaria de tromboembolismo venoso. Esta información podría tratarse de una errata ya que en la tabla identifican como principal limitación la imprecisión seria, siendo este dato muy coherente con los resultados obtenidos (escaso número de eventos y amplio intervalo de confianza que incluye beneficios y daños)
- q. Los autores de Mir *et al.* 2018 no identificaron la existencia de riesgo de sesgos a pesar de incluir el intervalo de confianza el valor nulo, mostrando ausencia de discriminación entre las dos opciones
- r. Los resultados obtenidos por GRADE Pro presentaron como límite inferior del intervalo de confianza del efecto absoluto un límite inferior de 27 eventos menos y 31 eventos más como límite superior
- s. Tampoco consideraron necesario aumentar el riesgo de sesgos por incluir el intervalo de confianza el valor nulo.
- t. Los autores de Mir *et al.* 2018 no consideraron que los resultados que aportaba el único estudio incluido facilitaran evidencia indirecta. De hecho, los resultados procedentes de estudios que analizaron el efecto de anticoagulantes y antiplaquetarios en poblaciones distintas como el tromboembolismo pulmonar se sintetizaron en un apartado específico que se ha excluido del análisis de esta guía
- u. Los autores Mir *et al.* 2018 señalaron que los resultados presentaron imprecisión importante. No habiéndose observado ningún caso de embolismo sistémico en ninguno de los grupos de tratamiento
- v. No se observó ningún evento

Referencias

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

Marcos EtD pregunta clínica n.º 2

A continuación se incluyen las tablas EtD facilitadas al GEG para la elaboración de las recomendaciones. Las tablas de resultados EtD con información más detallada y perfiles de evidencia elaborados están disponibles en www.guiasalud.es. A pesar del interés por parte de la coordinación metodológica de incluir todos los resultados desagregados por género, se incluyó únicamente la escasa información disponible, situación que se pone de manifiesto en el apartado de Líneas de investigación futura de la GPC, con el objetivo de analizar los resultados por género siempre que sea posible. 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.

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 tres subpreguntas.

- 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 3. 3.** ¿Podría usarse tratamiento anticoagulante vs. antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?

Subpregunta 2. 1: Cierre FOP más antiplaquetarios vs. anticoagulación

¿Podría utilizarse el cierre de FOP más antiplaquetarios vs. anticoagulación para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?	
POBLACIÓN	Pacientes adultos con FOP candidatos a prevención secundaria de ictus
INTERVENCIÓN	Cierre de FOP más antiplaquetarios
COMPARACIÓN	Anticoagulación
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; hemorragia grave; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo AIT; embolismo sistémico; hemorragia menor de repetición; infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular; CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; medicación:comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo,...); reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Sistema Nacional de Salud
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. El aspecto más importante en la atención de pacientes con ictus es 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 <i>mellitus</i> y a estar más expuestos a presentar un foramen oval permeable (FOP) en comparación con los pacientes que presentaron un ictus de etiología conocida. Hasta hace poco, los ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados no presentaban resultados que pudieran establecer que cerrar definitivamente un FOP reducía el riesgo de ictus posterior. Sin embargo, estudios publicados más recientemente, señalan la posible utilidad del cierre del FOP en pacientes <60 años con ictus criptogénico, esta circunstancia junto a la incertidumbre sobre si es más efectiva la intervención unida o no al tratamiento antiplaquetario o anticoagulante hace que se planteen las siguientes preguntas en la Guía para la prevención secundaria del ictus (Mir <i>et al.</i> 2018) En mayo del 2020 se publicó una actualización de <i>American Academy of Neurology</i> 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 ictus. 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 y anticoagulación (Messé <i>et al.</i> 2020)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	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 jóvenes (Serena <i>et al.</i> 2003) Aunque en la mayoría de los casos pasa inadvertido, la presencia del foramen oval permeable (FOP) puede causar eventos graves como ictus o incluso la muerte. Se estima una prevalencia de (FOP) aproximadamente del 25 % en la población general (Messé <i>et al.</i> 2020) y ocurre cuando el foramen oval sigue permeable tras los primeros 3 meses de vida (Madhikoure <i>et al.</i> 2019). En una proporción sustancial de individuos se detecta en estudios autópsicos (27 – 35 %), en un 10 – 26 % con ecocardiografía transesofágica con contraste y en un 25 – 35 % mediante Doppler transcraneal con contraste (Serena <i>et al.</i> 2003)	La presencia de foramen oval permeable (FOP) parece facilitar la presencia de embolias paradójicas La importancia de este fenómeno como causa de ictus aún es controvertida debido a que hasta hace poco, los ensayos controlados aleatorios (ECA) no pudieron establecer que cerrar un FOP redujera el riesgo de ictus posterior. Algunos metaanálisis de ensayos clínicos publicados con anterioridad ofrecieron conclusiones contradictorias. Actualmente hay guías de práctica clínica (GPC) que realizan recomendaciones en contra del cierre de FOP para la mayoría de los pacientes que han tenido un ictus criptogénico, sin embargo, en septiembre de 2017, dos nuevos ensayos (con seguimiento a largo plazo) mostraron utilidad del cierre del FOP para pacientes de < 60 años con ictus criptogénico. La evidencia procedente de metaanálisis recientes que incorporan datos de estos ECA sugiere que el cierre del FOP podría prevenir la aparición de un ictus. Además, existe incertidumbre sobre si el tratamiento antiplaquetario/ anticoagulante ayudaría a prevenir la aparición de ictus (Mir <i>et al.</i> 2018)
Efectos deseables ¿Son significativos los efectos deseables esperables?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	Ver Apéndice 2.1	Como punto de partida se analizó el metaanálisis elaborado por Mir <i>et al.</i> en el año 2018. En este 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 significativamente 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) Ningún paciente presentó embolia sistémica El GEG consideró como criterio en el desarrollo de las recomendaciones que el hecho de no tener el valor nulo el intervalo de confianza y posicionarse con resultado a favor, mejoraba la confianza en los resultados obtenidos, pudiendo considerarse en las variables, nuevo ictus y AIT, como moderada
Efectos indeseables ¿Son significativos los efectos indeseables esperados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	Ver Apéndice 2.1	Algunos pacientes asignados al azar al cierre de FOP más tratamiento antiplaquetario presentaron embolia pulmonar (riesgo medio 5 por 1000 pacientes / 5 años). El ECA que aleatorizó a los pacientes al cierre del FOP versus la anticoagulación no midió la embolia pulmonar por lo que no puede compararse esta variable. Los pacientes con tratamiento de FOP más tratamiento antiplaquetario tuvieron un menor riesgo de hemorragia mayor que aquellos que recibieron anticoagulación (OR 0,26, al 95 % IC 0,07 a 0,82) certeza o confianza moderada No hubo diferencia en la mortalidad entre el cierre del FOP más antiplaquetarios y anticoagulación (OR 0,69, IC del 95 % 0,02 a 32,36). Confianza o certeza moderada

Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		El panel de expertos (Mir <i>et al.</i> 2018) identificó la certeza o confianza en la evidencia localizada como baja. Señalaron la escasez de certeza y la escasez o ausencia de diferencias en la aparición de ictus isquémico. Identificaron que la certeza era moderada en la disminución de hemorragia mayor y certeza moderada de la escasez o nula diferencia en la mortalidad, AIT recurrente y embolia sistémica
Valores ¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre cuanto valoran los pacientes los desenlaces principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante		El panel de expertos (Mir <i>et al.</i> 2018) señaló que la variabilidad en la práctica podría ser sustancial o incierta El panel identificó la recomendación como débil para la intervención de FOP más antiplaquetarios frente anticoagulación. Señalaron que además de la baja certeza o confianza en las estimaciones del efecto, la mayoría de los miembros del panel consideraron que si bien las complicaciones más graves del cierre del FOP se producían a corto plazo, la anticoagulación supondría un riesgo de hemorragia de por vida El panel consideró que la mayoría de los pacientes plenamente informados aceptarían el riesgo transitorio de eventos adversos mayores mejor que el riesgo de hemorragia a largo plazo y una minoría elegiría la anticoagulación

Balance de efectos

¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé		El panel de expertos (Mir <i>et al.</i> 2018) señaló que el beneficio neto obtenido por la intervención era pequeño o escasa diferencia entre las alternativas El panel 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 reducción del riesgo absoluto en 5 años, evidencia de baja calidad). Señalaron que probablemente disminuiría la presencia de hemorragia mayor (2,0 % de reducción del riesgo absoluto en 5 años, evidencia de calidad moderada) y un riesgo de eventos adversos relacionados con el dispositivo o el procedimiento (3,6 % de riesgo absoluto, evidencia de alta calidad) Señalaron que probablemente había poca o ninguna diferencia en la variable mortalidad, AIT o embolia sistémica (evidencia de calidad moderada) El panel consideró variables relacionadas con el aumento de la fibrilación auricular persistente y transitoria que no se tendrían en cuenta en esta Guía de prevención secundaria al no haber sido priorizada por el grupo de expertos. El panel de expertos sugirió el cierre del FOP seguido de la terapia antiplaquetaria sobre la terapia anticoagulante. Señalaron la necesidad de discutir ambas opciones con cada paciente, generando una decisión compartida

Recursos necesarios ¿Qué recursos son necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Costes extensos ○ Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé		El panel de expertos (Mir <i>et al.</i> 2018) señaló que no identificaron problemas importantes con la alternativa recomendada El panel se centró en la perspectiva del paciente más que en la sociedad al formular la recomendación. Señalaron que consideraron más probable que la implementación de esta recomendación tuviera un impacto importante en los costes para los financiadores de salud aunque garantiza el coste-efectividad ya que aunque a corto plazo el cierre del FOP se asoció 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 de atención a largo plazo para los pacientes con ictus. Así mismo consideraron que los medicamentos más nuevos costarían más pero requerirían menos seguimiento
Certeza de la evidencia de recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		No se aporta información en Mir <i>et al.</i> 2018

Coste-efectividad ¿El coste-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ Ningún estudio incluido		El panel de expertos Mir <i>et al.</i> 2018 señalaron que la intervención fue coste-efectiva ya que aunque a corto plazo el cierre del FOP se asoció 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 de atención a largo plazo para los pacientes con ictus
Equidad ¿Cuál es el impacto en la equidad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No lo sé		No se localizó información sobre la equidad relacionada con las dos alternativas de tratamiento

Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		El panel de expertos (Mir <i>et al.</i> 2018) identificó como aspectos relevantes 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 lesiones Señalaron que el tiempo para volver a la actividad laboral dependería de la velocidad de recuperación, además las actividades como conducir o viajar podría ser limitada durante la recuperación Por último identificó la necesidad de aplicar restricciones dietéticas en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes
Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		El panel de expertos (Mir <i>et al.</i> 2018) identificó 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 seguidos de una cita cada 1-2 años. Además, en relación con la anticoagulación sería necesario realizar analíticas frecuentes para lograr la dosis adecuada así como controles periódicos. Los expertos identificaron la posibilidad de tomar la medicación tanto en una como en dos dosis En relación con el procedimiento de cierre FOP los expertos señalaron que se implanta utilizando un catéter femoral con anestesia local y sedación moderada o bajo anestesia general. El procedimiento dura menos de 2 horas. La estancia en el hospital suele ser de un 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

Apendice 2. 1: Cierre FOP más antiplaquetarios vs. anticoagulación

Efectos deseables

¿Son significativos los efectos deseables esperables?

Desenlaces y seguimiento	N.º de participantes y tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con anticoagulación	La diferencia de riesgo con el cierre de FOP más antiplaquetarios
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento de 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,c,d}	RR 0,69 (0,02 a 32,36)	Población estudio	
				13 por 1000	4 menos por 1000 (13 menos a 9 más)
Ictus isquémico (seguimiento a 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕○○ BAJA ^{b,e,f}	OR 0,44 (0,08 a 3,83)	Población estudio	
				29 por 1000	16 menos por 1000 (29 menos a 10 más)
Sangrado o hemorragia mayor (seguimiento 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,e,g}	OR 0,26 (0,07 a 0,82)	Población estudio	
				27 por 1000	20 menos por 1000 (27 menos a 2 menos)
AIT (seguimiento 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,c,h}	OR 1,27 (0,40 a 4,52)	Población estudio	
				22 por 1000	6 menos por 1000 (22 menos a 22 más)
Embolismo sistémico (seguimiento a 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,c,i,j}	OR 291 (0 a 999)	Población estudio	
				0 por 1000	0 más por 1000 (0 menos a 0 más)

1. 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*. 2018 Jul 25;8 (7):e023761. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023761. Erratum in: *BMJ Open*. 2018 Aug 17;8(8):e023761corr1. PubMed PMID: 30049703; PubMed Central PMCID: PMC6067350. 2018

a. Se consideró como punto de partida la revisión sistemática elaborada por Mir *et al.* 2018. Esta revisión incluyó resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados: CLOSE, CLOSURE, GORE REDUCE, PC trial, RESPECT. No se obtuvieron resultados para todas las variables estudiadas en todos los ensayos

b. Información facilitada por los autores (Mir *et al.* 2018). No se detalla más información sobre la evaluación realizada

c. La evidencia directa utilizada por Mir *et al.* 2018 procedió de 353 pacientes (1 estudio)

d. Los autores de Mir *et al.* consideraron que los resultados en esta variable presentaron imprecisión seria debida a la existencia de amplios intervalos de confianza que incluían beneficios y daños. Descartaron considerarla muy seria por el valor del límite inferior del intervalo de confianza (9). Además, observaron y señalaron que el número de eventos fue bajo, no aplicando por este motivo ningún tipo de penalización o limitación añadida

- e. El estudio de Mir *et al.* 2018 incluyó evidencia directa procedente de un estudio con 353 pacientes y evidencia indirecta procedente de pacientes con tromboembolismo venoso (TEV). Para la síntesis de estos resultados se excluyeron los resultados procedentes de evidencia indirecta al considerarse una población diferente a la estudiada, incluyéndose únicamente los resultados relativos a los 353 pacientes considerados evidencia directa
- f. Los autores Mir *et al.* 2018 consideraron que los resultados mostraron imprecisión muy seria debida a amplios intervalos de confianza y bajo número de eventos
- g. Imprecisión seria debida a amplios intervalos de confianza, ausencia de beneficios importantes y bajo número de eventos (Mir *et al.* 2018)
- h. Mir *et al.* 2018 identificaron imprecisión seria en los resultados con amplios intervalos de confianza que incluían beneficios y daños apreciables y bajo número de eventos.
- i. No se consideró la evidencia procedentes de estudios que incluían pacientes con tromboembolismo venoso al considerarse una población diferente
- j. Los autores de Mir *et al.* 2018 señalaron que la imprecisión fue seria sin que incluyeran ningún pie de página explicando esta circunstancia. El grupo metodológico de esta guía consideró que los intervalos fueron muy amplios y el número de eventos bajo por lo que la imprecisión podría considerarse seria o muy seria

Efectos indeseables

¿Son significativos los efectos indeseables esperados?

Desenlaces y seguimiento	N.º de participantes y tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con anticoagulación	La diferencia de riesgo con el cierre de FOP más antiplaquetarios
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento de 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,c,d}	RR 0,69 (0,02 a 32,36)	Población estudio	
				13 por 1000	4 menos por 1000 (13 menos a 9 más)
Ictus isquémico (seguimiento a 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕○○ BAJA ^{b,e,f}	OR 0,44 (0,08 a 3,83)	Población estudio	
				29 por 1000	16 menos por 1000 (29 menos a 10 más)
Sangrado o hemorragia mayor (seguimiento 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,e,g}	OR 0,26 (0,07 a 0,82)	Población estudio	
				27 por 1000	20 menos por 1000 (27 menos a 2 menos)
AIT (seguimiento 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,c,h}	OR 1,27 (0,40 a 4,52)	Población estudio	
				22 por 1000	6 más por 1000 (22 menos a 22 más)
Embolismo sistémico (seguimiento a 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,c,i}	OR 291 (0 a 999)	Población estudio	
				0 por 1000	0 menos por 1000 (0 menos a 0 más)

1. 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*. 2018 Jul 25;8 (7):e023761. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023761. Erratum in: *BMJ Open*. 2018 Aug 17;8(8):e023761corr1. PubMed PMID: 30049703; PubMed Central PMCID: PMC6067350. 2018
 - a. Se consideró como punto de partida la revisión sistemática elaborada por Mir *et al.* 2018. Esta revisión incluyó resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados: CLOSE, CLOSURE, GORE REDUCE, PC trial, RESPECT. No se obtuvieron resultados para todas las variables estudiadas en todos los ensayos
 - b. Información facilitada por los autores (Mir *et al.* 2018). No se detalla más información sobre la evaluación realizada
 - c. La evidencia directa utilizada por Mir *et al.* 2018 procedió de 353 pacientes (1 estudio)
 - d. Los autores de Mir *et al.* consideraron que los resultados en esta variable presentaron imprecisión seria debida a la existencia de amplios intervalos de confianza que incluían beneficios y daños. Descartaron considerarla muy seria por el valor del límite inferior del intervalo de confianza (9). Además, observaron y señalaron que el número de eventos fue bajo, no aplicando por este motivo ningún tipo de penalización o limitación añadida
 - e. El estudio de Mir *et al.* 2018 incluyó evidencia directa procedente de un estudio con 353 pacientes y evidencia indirecta procedente de pacientes con tromboembolismo venoso (TEV). Para la síntesis de estos resultados se excluyeron los resultados procedentes de evidencia indirecta al considerarse una población diferente a la estudiada, incluyéndose únicamente los resultados relativos a los 353 pacientes considerados evidencia directa
 - f. Los autores Mir *et al.* 2018 consideraron que los resultados mostraron imprecisión muy seria debida a amplios intervalos de confianza y bajo número de eventos.
 - g. Imprecisión seria debida a amplios intervalos de confianza, ausencia de beneficios importantes y bajo número de eventos (Mir *et al.* 2018)
 - h. Mir *et al.* 2018 identificaron imprecisión seria en los resultados con amplios intervalos de confianza que incluían beneficios y daños apreciables y bajo número de eventos.
 - i. No se consideró la evidencia procedente de estudios que incluían pacientes con tromboembolismo venosos al considerarse una población diferente
 - j. Los autores de Mir *et al.* 2018 señalaron que la imprecisión fue seria sin que incluyeran ningún pie de página explicando esta circunstancia. El grupo metodológico de esta guía consideró que los intervalos fueron muy amplios y el número de eventos bajo por lo que la imprecisión podría considerarse seria o muy seria

Subpregunta 2. 2: Cierre del foramen oval permeable (FOP) más antiplaquetarios vs. tratamiento antiplaquetario

¿Podría utilizarse el cierre del foramen oval permeable (FOP) más antiplaquetarios vs. tratamiento antiplaquetario para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?	
POBLACIÓN	Pacientes adultos con FOP y prevención secundaria de ictus
INTERVENCIÓN	Cierre del foramen oval permeable más antiplaquetarios
COMPARACIÓN	Tratamiento antiplaquetario
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; hemorragia grave; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo AIT; embolismo sistémico; hemorragia menor de repetición; infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular; CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; medicación:comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo,...); reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Sistema Nacional de Salud
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 es 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 <i>mellitus</i> y a estar más expuestos a presentar un foramen oval permeable (FOP) en comparación con los pacientes que presentaron un ictus de etiología conocida. Hasta hace poco, los ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados no presentaban resultados que pudieran establecer que cerrar definitivamente un FOP reducía el riesgo de ictus posterior. Sin embargo, estudios publicados más recientemente, señalan la posible utilidad del cierre del FOP en pacientes <60 años con ictus criptogénico, esta circunstancia junto a la incertidumbre sobre si es más efectiva la intervención unida o no al tratamiento antiplaquetario o anticoagulante hace que se plantee esta pregunta en la Guía de Práctica Clínica sobre la prevención secundaria del ictus (Mir <i>et al.</i> 2018) En mayo del 2020 se publicó una actualización de <i>American Academy of Neurology</i> 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 ictus. 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 y anticoagulación (Messé <i>et al.</i> 2020)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	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 jóvenes (Serena <i>et al.</i> 2003) Aunque en la mayoría de los casos pasa inadvertido, la presencia del foramen oval permeable (FOP) puede causar eventos graves como ictus o incluso 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 (Madhkour <i>et al.</i> 2019). En una proporción sustancial de individuos se detecta en autopsias (27 – 35 %), en un 10-26 % mediante ecocardiografía transesofágica con contraste y en un 25-35 % mediante Doppler transcraneal con contraste (Serena <i>et al.</i> 2003)	La presencia de foramen oval permeable (FOP) puede facilitar la presencia de embolias paradójicas. La importancia de este fenómeno como causa de ictus es, sin embargo, controvertida. 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. Actualmente hay guías de práctica clínica (GPC) que realizan recomendaciones en contra del cierre de FOP para la mayoría de los pacientes que han tenido un ictus criptogénico, sin embargo, en septiembre de 2017, dos nuevos ensayos (con seguimiento a largo plazo) mostraron posible utilidad del cierre del FOP para pacientes de <60 años con ictus criptogénico (Mir <i>et al.</i> 2018) Se facilita esta pregunta al grupo de expertos para su valoración como comparación o como subgrupo de pacientes sin indicación el cierre del FOP. Esta circunstancia se apoya en la literatura previa y como ejemplo se aporta Tsivgoulis <i>et al.</i> 2018, donde se recoge que el cierre de FOP se asoció con un riesgo reducido de ictus isquémico recurrente e ictus isquémico criptogénico /AIT. Los resultados obtenidos en este estudio fueron: RR de 0,42 con un intervalo de confianza del 95 %: 0,20 - 0,91 para ictus isquémico recurrente y un RR 0,65; con un intervalo de confianza del 95 %: 0,48 a 0,88) para ictus isquémico criptogénico o AIT

Efectos deseables ¿Son significativos los efectos deseables previstos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	Ver Apéndice 2.2	El panel (Mir <i>et al.</i> 2018) estuvo de acuerdo en que el cierre del FOP seguido del tratamiento antiplaquetario versus el tratamiento antiplaquetario probablemente tenga una gran disminución en la aparición de ictus isquémicos (8,7 % de reducción del riesgo absoluto en 5 años, confianza moderada en la evidencia)
Efectos indeseables ¿Son significativos los efectos indeseables previstos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	Ver Apéndice 2.2	El panel (Mir <i>et al.</i> 2018) estuvo de acuerdo en que el cierre del FOP seguido del tratamiento antiplaquetario versus el tratamiento antiplaquetario probablemente conlleve un riesgo asociado al dispositivo o al procedimiento relacionado con la presencia de eventos adversos (3,6 % de riesgo absoluto, confianza alta en la evidencia) El panel consensuó que probablemente habría poca o ninguna diferencia en la mortalidad, la aparición de sangrado o hemorragia mayor, AIT y embolia sistémica (moderada / alta confianza en la evidencia) al comparar ambas intervenciones

Certeza de la evidencia ¿Los pacientes presentan incertidumbre importante o variabilidad en los desenlaces principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		El panel de expertos de la revisión sistemática tomada como punto de partida para valorar la eficacia y seguridad del cierre del FO más antiplaquetarios frente a tratarlo únicamente con antiplaquetarios (Mir <i>et al.</i> 2018) señalaron que los expertos que formaron parte del grupo elaborador consideraron que la certeza o confianza en la evidencia localizada fue moderada en la variable disminución o reducción de un nuevo ictus isquémico. Consideraron que la certeza o la confianza en la evidencia fue alta en relación con la presencia de eventos adversos aparecidos en relación con el dispositivo o el procedimiento Por último, señalaron que presentaban confianza moderada 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
Valores ¿Los pacientes presentan incertidumbre importante o variabilidad en los desenlaces principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante		El panel (Mir <i>et al.</i> 2018) identificó que la recomendación debía ser fuerte para reflejar el alto valor que los pacientes asocian a evitar un ictus isquémico. El panel, incluidos los representantes de los pacientes, consideró que la reducción absoluta probable del ictus con el cierre del FOP en más del 8,7 % en 5 años es extremadamente importante. Se manifestó la preocupación sobre la incidencia del 3,6 % de eventos adversos graves relacionados con el dispositivo o el procedimiento después del cierre del FOP. Sin embargo, a diferencia del ictus, generalmente no producen discapacidad a largo plazo y, por lo tanto, se consideró mucho menos importante. También mostraron preocupación por otras variables no priorizadas en la Guía de Prevención secundaria del ictus, como la fibrilación auricular persistente (aumento absoluto del 1,8 % en la incidencia) que no se consideraron para el análisis de los resultados y la elaboración de las recomendaciones

Balance de efectos

¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé		El panel de expertos de la revisión sistemática tomada como punto de partida para valorar la eficacia y seguridad del cierre del FO más antiplaquetarios frente a tratarlo únicamente con antiplaquetarios (Mir <i>et al.</i> 2018) acordó lo siguiente: El cierre del FO más antiplaquetarios probablemente tiene una disminución en ictus isquémico (8,7 % de reducción del riesgo absoluto en 5 años, confianza moderada) Probablemente entre ambas intervenciones existe poca o ninguna diferencia en la mortalidad (procede 1257 pacientes-3 estudios), el sangrado o hemorragia mayor, AIT y la embolia sistémica (confianza moderada/alta en la evidencia) El cierre de FO más antiplaquetarios conllevaría un riesgo de eventos adversos relacionados con el dispositivo o el procedimiento (3,6 % de riesgo absoluto, confianza alta) El panel de (Mir <i>et al.</i> 2018) recomendó el cierre del FOP más tratamiento antiplaquetario sobre el tratamiento antiplaquetario solo

Recursos necesarios

¿Qué recursos son necesarios (costes)?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Costes extensos ○ Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé		El panel se centró en la perspectiva del paciente más que en la sociedad al formular la recomendación. Los expertos señalaron que es probable que la implementación de esta recomendación tenga un impacto importante en los costes para el sistema. El grupo consideró la intervención era coste-efectiva aunque sin incluir información específica A corto plazo, el panel consensuó que a corto plazo el cierre del FOP se asociaría con mayores costes relacionados con el procedimiento; sin embargo, a largo plazo, el cierre del FOP podría reducir los costes como resultado de la reducción de las tasas de ictus y a su atención a largo plazo

Certeza de la evidencia de recursos necesarios

¿Cómo es la certeza/confianza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costes)?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		El panel (Mir <i>et al.</i> 2018) no detalló información al respecto

Coste-efectividad

¿El coste-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ Ningún estudio incluido		El panel de expertos se centró en la perspectiva del paciente más que en la sociedad para formular la recomendación. Señalaron que era probable que esta recomendación tuviera un impacto importante en los costes por lo que el panel consideró que los gestores analizarían y elaborarían los datos y análisis de coste-efectividad con precisión. Identificaron que, a corto plazo, el cierre del FO se asoció con mayores costes derivados del procedimiento, sin embargo, señalaron que a largo plazo, el cierre del FO podría reducir los costes como resultado de la reducción de las tasas de ictus y los costes derivados de sus cuidados.

Equidad ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No lo sé		No se localizó información sobre la equidad relacionada con las dos alternativas de tratamiento
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptada por las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		El panel de expertos consideró para la elaboración de la recomendación sobre el cierre del FO la opinión de los pacientes sobre el alto valor que asignaron a las intervenciones encaminadas a evitar un ictus isquémico El panel Mir <i>et al.</i> 2018, incluidos los representantes de los pacientes, consideró que la probable reducción absoluta del ictus tras el tratamiento mediante el cierre del FO más antiplaquetarios fue al 8,7 % en 5 años. Este aspecto lo consideraron muy importante. El panel mostró su preocupación por la incidencia del 3,6 % de eventos adversos graves relacionados con el dispositivo o el procedimiento de cierre de FO cierre, sin embargo, estos eventos, a diferencia del ictus, no solían provocar discapacidad a largo plazo por lo que lo consideraron de menor importancia Se consideró un factor relevante la coherencia de la recomendación elaborada con guías de práctica clínica y documento de Sociedades Científicas, como ejemplo AHA/ACC/HRS 2019

Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		El panel consideró los siguientes criterios prácticos: • Ambas intervenciones farmacológicas se asociaron con la toma de medicación 1 vez al día (antiplaquetarios). • La intervención quirúrgica puede incluir 1 o 2 visitas al cardiólogo en los primeros 6 meses seguidos de una cita cada 1 – 2 años. • En relación con el procedimiento señalaron que se realiza habitualmente mediante cateterismo femoral, con anestesia local y sedación moderada o bajo anestesia general. La duración suele ser inferior a 2 horas. La estancia en el hospital suele ser de un día. La mayoría de las actividades se pueden reanudar en unos pocos días, con una recuperación completa en unas pocas semanas. • En relación con la práctica del ejercicio y actividades, señalaron la necesidad de evitar actividades extenuantes durante la recuperación. El tiempo para volver al trabajo dependerá de la velocidad de recuperación. • En relación con la realización de viajes y conducción señalaron que la conducción puede estar limitada durante la recuperación. Además, al GEG se le facilitaron en el marco EtD las recomendaciones de algunas GPC localizadas por si el grupo de expertos de la GPC las considerara de interés. Entre ellas se encontró Wein <i>et al.</i> 2018 y Messé <i>et al.</i> 2016

Apéndice 2. 2: Cierre del foramen oval permeable (FOP) más antiplaquetarios vs. tratamiento antiplaquetario

Desenlaces y seguimiento	Nº de participantes y tipo de estudios	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con FOP más antiplaquetarios	La diferencia de riesgo con antiplaquetarios
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento 3,8 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,c,d,e}	OR 3,28 (0,20 A 174,22)	Población estudio	
				3 por 1000	6 menos por 1000 (3 menos a 9 más)
Ictus isquémico (seguimiento a 3,8 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,f,g,h}	OR 0,12 (0,04 a 0,27)	Población estudio	
				100 por 1000	87 menos por 1000 (100 menos a 33 menos)
Sangrado o hemorragia mayor (seguimiento 3,8 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,g,i}	OR 0,48 (0,20 a 1,12)	Población estudio	
				14 por 1000	7 menos por 1000 (14 menos a 1 más)
AIT (seguimiento a 3,8 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,i,j}	OR 0,82 (0,32 a 2,11)	Población estudio	
				34 por 1000	6 menos por 1000 (34 menos a 15 más)
Embolismo sistémico (seguimiento a 3, 8 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,i,k}	OR 0,83 (0,13 a 7,25)	Población estudio	
				6 por 1000	1 menos por 1000 (5 menos a 36 más)

1. 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*. 2018 Jul 25;8(7):e023761. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023761. Erratum in: *BMJ Open*. 2018 Aug 17;8(8):e023761corr1. PubMed PMID: 30049703; PubMed Central PMCID: PMC6067350. 2018

a. El punto de partida se considera la revisión sistemática elaborada por Mir *et al.* 2018. Esta revisión incluye los resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se tratan de CLOSE, CLOSURE, GORE REDUCE, PC TRIAL, RESPECT

b. La evidencia directa utilizada para el metaanálisis elaborado por Mir *et al.* 2018 procedió de 1257 pacientes (3 estudios)

c. Valoración de la inconsistencia facilitada por los autores

d. Imprecisión sería debida a la presencia de intervalos de confianza amplios (incluyendo daños apreciables) y bajo número de eventos

e. Imprecisión facilitada por los autores

- f. El panel de expertos de Mir *et al.* 2018 consideraron que la inconsistencia no se afectaba de forma seria por lo que no se penalizaba este aspecto. Esta fue una decisión límite (valores $I^2 = 54\%$, siendo el estadístico I^2 aquel que describe el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo (azar))
- g. Imprecisión seria por bajo número de eventos (información aportada por los autores de Mir *et al.* 2018)
- h. El panel de expertos de Mir *et al.* 2018 señaló que a pesar de la inadecuada o ausencia de cegamiento de los participantes y el personal (lo que generaría un posible sesgo de rendimiento) decidieron no penalizar el diseño del estudio ya que consideraron que la variable estudiada era objetiva (ictus isquémico) aunque esta decisión se consideró límite
- i. Cálculos facilitados por los autores de Mir *et al.* 2018
- j. Imprecisión seria debida a amplios intervalos de confianza incluyendo tanto beneficios como daños apreciables y al bajo número de eventos
- k. Las variables analizadas incluyeron el cálculo del intervalo de confianza realizado por los autores de Mir *et al.* al 2018 salvo en la variable embolismo sistémico. En este caso no se incluye ningún valor referido al intervalo de confianza ni explicación de su ausencia. Al realizar los cálculos de forma automática en GRADE PRO se observa que la diferencia entre tratar con ambas opciones es 1/1000 y su intervalo de confianza es de 5 embolismos sistémicos menos hasta 36 más. Esta información hace que el equipo metodológico reconsidere la información sobre imprecisión, considerando que podría considerarse seria por incluir el intervalo de confianza beneficios y daños. Se ha localizado información publicada por los autores en la aplicación MAGIC APP, en ella sí se incluye el intervalo de confianza (incluido en esta síntesis). En ambos casos (análisis por GRADE PRO o cálculos localizados en MAGIC APP) los resultados de intervalo de confianza se muestran imprecisos al incluir beneficios y daños

Subpregunta 2. 3: Tratamiento anticoagulante vs. antiplaquetarios

¿Podría usarse la anticoagulación vs. tratamiento con antiplaquetarios para la prevención secundaria del ictus en pacientes adultos con FOP?	
POBLACIÓN	Pacientes adultos con FOP en prevención secundaria del ictus
INTERVENCIÓN	Anticoagulación
COMPARACIÓN	Tratamiento antiplaquetario
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; hemorragia grave; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo AIT; embolismo sistémico; hemorragia menor de repetición; infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular; CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; medicación:comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Sistema Nacional de Salud
CONTEXTO	El ictus es una de las principales causas de muerte en todo el mundo y de discapacidad importante en muchos supervivientes. El aspecto más importante en la atención de pacientes con ictus es 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 <i>mellitus</i> y a estar más expuestos a presentar un foramen oval permeable (FOP) en comparación con los pacientes que presentaron un ictus de etiología conocida. Hasta hace poco, los ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados no presentaban resultados que pudieran establecer que cerrar definitivamente un FOP reducía el riesgo de ictus posterior. Sin embargo, estudios publicados más recientemente señalan la posible utilidad del cierre del FOP en pacientes menores de 60 años con ictus criptogénico, esta circunstancia junto a la incertidumbre sobre si es más efectiva la intervención unida o no al tratamiento antiplaquetario o anticoagulante hace que se planteen las siguientes preguntas en la Guía para la prevención secundaria del ictus (Mir <i>et al.</i> 2018) En mayo del 2020 se publicó una actualización de <i>American Academy of Neurology</i> 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 ictus. 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 y anticoagulación (Messé <i>et al.</i> 2020)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	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 % de los pacientes son clasificados como de origen indeterminado en las bases de datos de ictus (siguiendo criterios etiológicos aceptados internacionalmente) y que esta proporción podría ser incluso más elevada en el subgrupo de pacientes jóvenes. El cierre permanente ocurre habitualmente en los primeros 3 meses de vida. Sin embargo, el foramen oval persiste permeable en una proporción sustancial de individuos. El FOP se detecta en un 27 – 35 % de los corazones normales en estudios autópsicos, en un 10 – 26 % de los individuos normales con ecocardiografía transesofágica con contraste y en un 25 – 35 % mediante Doppler transcraneal con contraste (Serena <i>et al.</i> 2003)	Se facilita esta pregunta al grupo de expertos para su valoración como comparación o como subgrupo de pacientes sin indicación el cierre del FOP. Esta circunstancia se apoya en la literatura previa y como ejemplo se aporta Tsivgoulis <i>et al.</i> 2018, donde se recoge que el cierre de FOP se asoció con un riesgo reducido de ictus isquémico recurrente e ictus isquémico criptogénico / AIT. Los resultados obtenidos en este estudio fueron: RR de 0,42 con un intervalo de confianza del 95 %: 0,20 - 0,91 para ictus isquémico recurrente y un RR 0,65; con un intervalo de confianza del 95 %: 0,48 a 0,88) para ictus isquémico criptogénico o AIT.
Efectos deseables ¿Son significativos los efectos deseables esperables?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	Ver Apéndice 2.3	El panel de expertos (Mir <i>et al.</i> 2018) señaló que los pacientes en tratamiento con anticoagulantes podrían presentar menos ictus isquémicos que los pacientes tratados con antiplaquetarios terapia aunque el IC no incluyó ningún efecto: OR = 0,27. Realizaron una curva de Kaplan-Meier con datos de tiempo hasta el evento, incluyendo el tratamiento mediante anticoagulación versus tratamiento antiplaquetario que sugirió una tasa más baja de ictus en pacientes que recibieron anticoagulantes frente a los que recibieron antiplaquetarios. Los expertos consideraron que podría haber escasa o ninguna diferencia en el riesgo de sufrir un AIT entre tratar con anticoagulantes y tratamiento antiplaquetario (OR 0,65, IC del 95 % 0,19 a 1,98) con baja certidumbre o confianza.

Efectos indeseables ¿Son significativos los efectos indeseables esperados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	Ver Apéndice 2.3	
Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		El panel de expertos (Mir <i>et al.</i> 2018) identificó que la confianza o la certeza de la evidencia fue baja. Señalaron que había poca certeza en disminución de ictus isquémico tras el tratamiento, para la aparición de hemorragia o sangrado mayor había moderada certeza. Identificaron una certeza moderada en la escasez o ausencia de diferencia en la mortalidad, AIT y la embolia sistémica

Valores ¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre cuanto valoran los pacientes los desenlaces principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante		El panel (Mir <i>et al.</i> 2018) identificó que podría esperarse variabilidad sustancial, incierta o dudosa. 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. Incidieron en la necesidad de discutir con los pacientes las opciones terapéuticas en un proceso (ideal) de toma de decisiones compartida
Balance de efectos ¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé		El balance entre el beneficio y el riesgo mostró un beneficio neto escaso con limitada diferencia entre alternativas. El panel de expertos de Mir <i>et al.</i> 2018 acordó que la anticoagulación versus la terapia antiplaquetaria podría disminuir la aparición de ictus isquémico (reducción del riesgo absoluto del 7,1 % en 5 años, evidencia de baja calidad), probablemente aumentaría el sangrado o hemorragia mayor (aumento del riesgo absoluto del 1,2 % en 5 años, evidencia de calidad moderada) y probablemente tendría poca o ninguna diferencia en la mortalidad, AIT y embolia sistémica (evidencia de calidad moderada) La razón principal por la que el panel realiza 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, además consideraron que este resultado tendría un alto valor para el paciente habitual o característico 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

Recursos necesarios ¿Qué magnitud presentan los recursos necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Costes extensos ○ Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé		El panel (Mir <i>et al.</i> 2018) señaló que no se observaron problemas o limitaciones importantes con ninguna de las dos alternativas propuestas Al formular la recomendación el panel se centró en la perspectiva del paciente más que en la perspectiva de la sociedad. Identificaron que era probable que la implementación de la recomendación tuviera un impacto importante en los costes para los financiadores de salud a pesar de esto garantizaría el coste-efectividad
Certeza de la evidencia de recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		El estudio Mir <i>et al.</i> 2018 no identificó información al respecto

Coste-efectividad ¿El coste-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ Ningún estudio incluido		El estudio Mir <i>et al.</i> 2018 solo aporta la información que se incluye en el apartado recursos
Equidad ¿Cuál es el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No lo sé		No se han identificado resultados relacionados con la equidad

Aceptabilidad ¿La intervención es aceptada por las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		El panel (Mir <i>et al.</i> 2018) identificó aspectos técnicos relacionados con la aceptabilidad de los pacientes Consideraron el número de dosis por día (1 o 2 por día en el tratamiento anticoagulante y 1 por día en el tratamiento antiplaquetario). Los anticoagulantes requerirían análisis iniciales para conseguir la dosis adecuada, además consideraron que se requerirían pruebas periódicas mientras los pacientes tomen medicamentos. Señalaron que algunos fármacos pueden aumentar el riesgo de sangrado y el riesgo de ictus al reducir el efecto del anticoagulante. Identificaron que las mujeres que están embarazadas o que están considerando quedar embarazadas podrían cambiar su medicación si toman anticoagulantes o heparina debido a la posible aparición de complicaciones considerables durante el embarazo. Los pacientes con anticoagulantes pueden tener restricciones dietéticas y es posible que deban limitar las actividades con alto riesgo de lesiones
Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		Se localizó una referencia (Messé <i>et al.</i> 2016). Los autores de la misma indicaron que podría ofrecerse de forma rutinaria medicamentos antiplaquetarios en lugar de anticoagulantes a pacientes con ictus criptogénico y FOP siempre que no existiera otra causa que supusiera una indicación de tratamiento mediante anticoagulantes. Se incluye aquí para su consulta por el GEG, por si fuera de interés

Referencias

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.00000000000009443>

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

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)

Apéndice 2. 3: Tratamiento anticoagulante vs. antiplaquetarios

Efectos deseables

¿Son significativos los efectos deseables esperables?

Desenlaces y seguimiento	N.º de participantes y tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con tratamiento con antiplaquetarios	La diferencia de riesgo con la anticoagulación
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento 3,2 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c,d,e}	OR 4,81 (0,31 a 224,43)	Población estudio	
				3 por 1000	10 menos por 1000 (3 menos a 357 más)
Ictus isquémico (seguimiento 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕○○ BAJA ^{d,f,g}	OR 0,27 (0,03 a 1,21)	Población estudio	
				100 por 1000	71 menos por 1000 (100 menos a 17 más)
Sangrado o hemorragia mayor (seguimiento a 3,2 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,d,h}	OR 1,90 (0,68 a 5,35)	Población estudio	
				14 por 1000	12 menos por 1000 (5 menos a 65 más)
Ataque isquémico transitorio - AIT (seguimiento a 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕○○ BAJA ^{f,i,j,k}	OR 0,65 (0,19 a 1,98)	Población estudio	
				34 por 1000	12 menos por 1000 (34 menos a 24 más)
Embolismo sistémico (seguimiento 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{d,f,l,m,n}	OR 291 (0 a 999)	Población estudio	
				0 por 1000	0 más por 1000 (0 menos a 0 más)

1. 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*. 2018 Jul 25; 8 (7):e023761. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023761. Erratum in: *BMJ Open*. 2018 Aug 17; 8 (8):e023761corr1. PubMed PMID: 30049703; PubMed Central PMCID: PMC6067350. 2018

a. El punto de partida se considera la revisión sistemática elaborada por Mir *et al*. 2018. Esta revisión incluye los resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se tratan de CLOSE, CLOSURE, GORE REDUCE, PC trial, RESPECT

b. La evidencia directa procede de 2 estudios (408 pacientes)

c. Imprecisión muy seria debida a bajo número de eventos y amplios intervalos de confianza que incluye apreciables beneficios y riesgos

- d. Los autores no identifican motivos para aumentar el riesgo de sesgos, detectan únicamente imprecisión importante que evalúan en el apartado correspondiente
- e. Los autores de Mir *et al.* 2018 no identifican motivos para aumentar el riesgo de sesgos
- f. No es aplicable al obtener los datos de un único estudio (361 pacientes)
- g. Imprecisión muy seria debida a la presencia de bajo número de eventos e intervalos de confianza amplios que incluyen daños apreciables
- h. Imprecisión seria debida a un amplio intervalo de confianza y bajo número de eventos
- i. La evaluación de la evidencia indirecta presentó se mostró de forma seria, por lo que podría afectar a la extrapolación de los resultados obtenidos. No se consideró la evidencia adicional procedente de los ensayos clínicos realizados en pacientes en tratamiento con anticoagulantes vs. antiplaquetarios para la prevención secundaria de tromboembolismo venoso
- j. Los autores de Mir *et al.* 2018 no identificaron la existencia de riesgo de sesgos a pesar de incluir el intervalo de confianza el valor nulo, mostrando ausencia de discriminación entre las dos opciones
- k. Los autores (Mir *et al.* 2018) no identifican motivos para aumentar el riesgo de sesgos, detectan únicamente la evidencia indirecta que evalúan en el apartado correspondiente.
- l. Los autores de Mir *et al.* 2018 no consideraron que los resultados que aportaba el único estudio incluido facilitara evidencia indirecta. De hecho los resultados procedentes de estudios que analizaron el efecto de anticoagulantes y antiplaquetarios en poblaciones distintas como el tromboembolismo pulmonar se sintetizaron en un apartado específico que se ha excluido del análisis de este proyecto
- m. Los autores Mir *et al.* 2018 señalan que los resultados presentan importante imprecisión. No habiéndose observado ningún caso en ninguno de los grupos de tratamiento.
- n. Tampoco consideran necesario aumentar el riesgo de sesgos por incluir el intervalo de confianza el valor nulo

Efectos indeseables

¿Son significativos los efectos indeseables esperados?

Desenlaces y seguimiento	N.º de participantes y tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95 % IC)	Efectos absolutos esperados (95 % IC)	
				Riesgo con tratamiento con antiplaquetarios	La diferencia de riesgo con la anticoagulación
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento 3,2 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c,d,e}	OR 4,81 (0,31 a 224,43)	Población estudio	
				3 por 1000	10 menos por 1000 (3 menos a 357 más)
Ictus isquémico (seguimiento 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕○○ BAJA ^{d,f,g}	OR 0,27 (0,03 a 1,21)	Población estudio	
				100 por 1000	71 menos por 1000 (100 menos a 17 más)
Sangrado o hemorragia mayor (seguimiento a 3,2 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,d,h}	OR 1,90 (0,68 a 5,35)	Población estudio	
				14 por 1000	12 menos por 1000 (5 menos a 65 más)
Ataque isquémico transitorio -AIT (seguimiento a 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕○○ BAJA ^{f,i,j,k}	OR 0,65 (0,19 a 1,98)	Población estudio	
				34 por 1000	12 menos por 1000 (34 menos a 24 más)
Embolismo sistémico (seguimiento 5,3 años)	2000 (5 ECAs) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{d,f,l,m,n}	OR 291 (0 a 999)	Población estudio	
				0 por 1000	0 más por 1000 (0 menos a 0 más)

1. 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*. 2018 Jul 25; 8 (7):e023761. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023761. Erratum in: *BMJ Open*. 2018 Aug 17; 8 (8):e023761corr1. PubMed PMID: 30049703; PubMed Central PMCID: PMC6067350. 2018

a. El punto de partida se considera la revisión sistemática elaborada por Mir *et al.* 2018. Esta revisión incluye los resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se tratan de CLOSE, CLOSURE, GORE REDUCE, PC trial, RESPECT

b. La evidencia directa procede de 2 estudios (408 pacientes)

c. Imprecisión muy seria debida a bajo número de eventos y amplios intervalos de confianza que incluye apreciables beneficios y riesgos

d. Los autores no identifican motivos para aumentar el riesgo de sesgos, detectan únicamente imprecisión importante que evalúan en el apartado correspondiente

e. Los autores de Mir *et al.* 2018 no identifican motivos para aumentar el riesgo de sesgos

- f. No es aplicable al obtener los datos de un único estudio (361 pacientes)
- g. Imprecisión muy seria debida a la presencia de bajo número de eventos e intervalos de confianza amplios que incluyen daños apreciables
- h. Imprecisión seria debida a un amplio intervalo de confianza y bajo número de eventos
- i. La evaluación de la evidencia indirecta presentó se mostró de forma seria, por lo que podría afectar a la extrapolación de los resultados obtenidos. No se consideró la evidencia adicional procedente de los ensayos clínicos realizados en pacientes en tratamiento con anticoagulantes vs. antiplaquetarios para la prevención secundaria de tromboembolismo venoso
- j. Los autores de Mir *et al.* 2018 no identificaron la existencia de riesgo de sesgos a pesar de incluir el intervalo de confianza el valor nulo, mostrando ausencia de discriminación entre las dos opciones
- k. Los autores (Mir *et al.* 2018) no identifican motivos para aumentar el riesgo de sesgos, detectan únicamente la evidencia indirecta que evalúan en el apartado correspondiente.
- l. Los autores de Mir *et al.* 2018 no consideraron que los resultados que aportaba el único estudio incluido facilitara evidencia indirecta. De hecho los resultados procedentes de estudios que analizaron el efecto de anticoagulantes y antiplaquetarios en poblaciones distintas como el tromboembolismo pulmonar se sintetizaron en un apartado específico que se ha excluido del análisis de este proyecto
- m. Los autores Mir *et al.* 2018 señalan que los resultados presentan importante imprecisión. No habiéndose observado ningún caso en ninguno de los grupos de tratamiento
- n. Tampoco consideran necesario aumentar el riesgo de sesgos por incluir el intervalo de confianza el valor nulo

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) reduce el riesgo de nuevos episodios?*

Esta pregunta incluye **3 subpreguntas** o comparaciones, son las siguientes:

Subpregunta 3.1. ¿Podrían utilizarse anticoagulantes orales vs. antiagregantes para la prevención secundaria de ictus en pacientes 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 de la vitamina k para la prevención secundaria de ictus en pacientes mayores de 18 años con prótesis valvular?

Pregunta de investigación formato PICO

Descripción	Alcance
Población	Pacientes mayores de 18 años 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
Intervención	Tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante)
Comparación	Cualquiera
Resultados	Eficacia/efectividad: mortalidad por cualquier causa, morbilidad, tasa de eventos cardiovasculares mayores, tasa de ictus/AIT, días de ingreso hospitalario, tasa de adherencia al tratamiento, calidad de vida relacionada con la salud, satisfacción y aspectos psicopatológicos Seguridad: eventos adversos, hemorragias digestivas, hemorragia de cualquier localización Impacto económico y organizativo de la implantación de la intervención
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de evaluación, estudios primarios (ensayos clínicos y estudios observacionales)

Búsqueda de la evidencia y selección de estudios

Fuentes consultadas

Bases de datos	Resultados 23/10/18
MEDLINE	41
EMBASE	21
COCHRANE	120
WOS	23
Total (sin duplicados)	163
SELECCIONADOS Total primer cribado	26
Total SELECCIONADOS	0

Bases de datos	Resultados 15/10/19
MEDLINE	11
EMBASE	6
COCHRANE	132
WOS	3
Total (sin duplicados)	55
SELECCIONADOS Total primer cribado	8
Total SELECCIONADOS	0

Fecha de la búsqueda

Primera búsqueda 23/10/2018
Actualización 18/10/2019

Rango de la búsqueda

Primera búsqueda: 23 de octubre 2018 al 25 de noviembre del 2018
Segunda búsqueda: 15 de octubre 2019 al 23 de octubre de 2019

Actualización de la búsqueda

Enero 2021

Número de estudios seleccionados

El número de estudios identificados hasta noviembre de 2018 fue de 184. Tras la lectura del título y resumen, se seleccionaron 26 para su revisión a texto completo; después de esta lectura, ninguno de los estudios cumplió los criterios de inclusión propuestos

En la actualización de la búsqueda en octubre de 2019, el número de estudios identificados fue de 152. De estos documentos, se seleccionaron 8 para su revisión a texto completo. Tras esta revisión, ninguno de los estudios cumplió los criterios para ser incluido en la síntesis de resultados

En la actualización llevada a cabo en enero de 2021 se localizaron 37 documentos y se seleccionaron 3 para la lectura a texto completo. Los 3 artículos fueron descartados al no cumplir los criterios de inclusión

Al no localizar estudios para ninguna de las 3 subpreguntas planteadas, no se ha elaborado un perfil de evidencia para ninguna de las subpreguntas planteadas

Criterios de inclusión de los estudios

Población: Pacientes mayores de 18 años con prótesis valvular, estenosis mitral o prolapso de la válvula mitral y antecedentes de al menos un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio

Intervención: Tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante) para la prevención secundaria de ictus

Comparador: cualquier tratamiento administrado para prevención secundaria de ictus.

Resultados:

1. Resultados de eficacia y efectividad:

Resultados considerados clave: Mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular, mortalidad por ictus, recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus), nuevo ictus, nuevo AIT, embolismo sistémico, tromboembolismo, IAM no mortal, eventos cardiovasculares mayores, reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico), adherencia al tratamiento, tiempo hasta un nuevo ictus, infarto o complicación grave, satisfacción del paciente, ABVD

Resultados considerados importantes: reingreso hospitalario por cualquier causa, medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...), tiempo de estancia hospitalaria, estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión, deterioro de las relaciones sociales

2. Resultados de seguridad:

Resultados considerados clave: hemorragia mayor o grave, hemorragia menor de repetición.

Resultados considerados importantes: hemorragia menor

Contexto: cualquier contexto

Diseño de los estudios: revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de evaluación y estudios primarios (ensayos clínicos y estudios observacionales)

Criterios de exclusión de los estudios

Documentos que no incluyeron en el título o resumen la intervención de este informe

Estudios con un tamaño de muestra inferior a 20 pacientes

Estudios fetales, en neonatos o niños

Estudios realizados en animales, *ex vivo* o con modelos de simulación

Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio

Estudios que realizaron la intervención en subgrupos de poblaciones con un rango de edad específico o una patología definida (diabetes, hipertensión...)

Estudios sobre prevención primaria de ictus

Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas de campo y comunicaciones a congresos

Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, francés, italiano o portugués

Estrategias de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda 23 de octubre 2018
MEDLINE	Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to October 22, 2018> Search Strategy: 1 stroke/ or stroke,lacunar/ or brain ischemia/ or brain infarction/ or brain stem infarctions/ or cerebral infarction/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia, brain/ or ischemic attack, transient/ or infarction, anterior cerebral artery/ or Thromboembolism/ 2 (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*).ti,ab. 3 ((brain? or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) adj3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)).ti,ab. 4 ((cerebro adj vasc*) or (brain adj2 vasc*)).ti,ab. 5 ((thrombo* adj3 (brain or cerebr* or cerebrovascular or intracranial) or ((obstruct* or occlus*) adj2 (brain or cerebral)) or thromboembolism*).ti,ab. 6 or/1-5 7 ((after or follow* or post or later or next) adj4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. 8 ((recurren* or previ* or histor* or suffer* or prior*) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack* or emboli* or thromboemboli*)).ti,ab. 9 ((surviv* or patient*) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. 10 or/7-9 11 Heart Valve Prosthesis/ or Bioprosthesis/ 12 (((heart or cardiac) adj3 (valve* or prosthes*)) or bioprosthesis*).ti,ab. 13 11 or 12 14 Mitral Valve Stenosis/ 15 (stenos* adj3 mitral).ti,ab. 16 14 or 15 17 Mitral Valve Prolapse/ 18 (((Mitral and valve*) adj2 (prolaps* or floppy)) or (mitral adj4 syndrome)).ti,ab. 19 17 or 18 20 13 or 16 or 19 21 6 and 10 and 20 22 secondary prevention/ 23 ((stroke* or ictus or CVA or TIA) adj5 (prevent* or care* or manag*)).ti,ab. 24 (secondar* adj2 (prevent* or care* or manag*)).ti,ab. 25 (((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) adj2 (stroke* or ictus or TIA or CVA)) and (therap* or treatment*)).ti,ab. 26 pc.fs. 27 or/22-26 28 21 and 27 29 exp anticoagulants/ or exp platelet aggregation inhibitors/ or exp Factor Xa Inhibitors/ 30 ((anticoagula* adj3 (agent* or drug*)) or anticoagula* or (thrombin adj2 Inhibitor*)).ti,ab. 31 ((direct adj2 antithrombin*) or (factor adj2 (Xa or 10a) adj2 inhibitor*)).ti,ab. 32 ('ACOs' or 'ACOD' or 'NACO' or 'NOACS').ti,ab. 33 ((new adj2 anticoagula*) or (direct adj2 anticoagula*) or ('vitamin K' adj2 antagonist)).ti,ab. 34 (antithrombotic* adj2 (treatment* or therap*)).ti,ab. 35 (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban).af. 36 or/29-35 37 28 and 36 38 limit 37 to yr="2013 -Current"

EMBASE	Query Results #1. 'stroke patient'/exp #2. 'cerebrovascular accident'/exp OR 'brain ischemia'/exp OR 'brain infarction'/de OR 'brain stem infarction'/de OR 'cerebral artery disease'/exp OR 'thromboembolism'/exp #3. stroke*:ti,ab OR ictus:ti,ab OR cva:ti,ab OR tia:ti,ab OR apoplex*:ti,ab #4. ((brain\$ OR cerebr* OR cerebell* OR intracerebral OR intracran* OR cardiovas*) NEAR/3 (accident* OR attack* OR infarct* OR ischaemic* OR ischemic*)):ti,ab #5. ((cerebro NEAR/1 vasc*):ti,ab) OR ((brain NEAR/2 vasc*):ti,ab) #6. (((thrombo* NEAR/3 (brain OR cerebr* OR cerebrovascular OR intracranial)):ti,ab) OR (((obstruct* OR occlus*) NEAR/2 (brain OR cerebral)):ti,ab) OR thromboembolism*:ti,ab #7. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. ((after OR follow* OR post OR later OR next) NEAR/4 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)):ti,ab #9. ((recurren* OR previ* OR histor* OR suffer* OR prior*) NEAR/2 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack* OR emboli* OR thromboemboli*)):ti,ab #10. ((patient* OR surviv*) NEAR/2 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)):ti,ab #11. #8 OR #9 OR #10 #12. #7 AND #11 #13. #1 OR #12 #14. 'heart valve prosthesis'/exp OR 'bioprosthesis'/exp #15. (((heart OR cardiac) NEAR/3 (valve* OR prosthes*)):ti,ab) OR bioprosthes*:ti,ab #16. #14 OR #15 #17. 'mitral valve prolapse'/exp #18. mitral:ti,ab AND valve*:ti,ab AND (prolaps*:ti,ab OR floppy:ti,ab) OR ((mitral NEAR/4 syndrome):ti,ab) #19. #17 OR #18 #20. 'mitral valve stenosis'/exp #21. (stenos* NEAR/3 mitral):ti,ab #22. #20 OR #21 #23. #16 OR #19 OR #22 #24. #13 AND #23 #25. 'secondary prevention'/exp #26. ((stroke* OR ictus OR cva OR tia) NEAR/5 (prevent* OR care* OR manag*)):ti,ab #27. (secondar* NEAR/2 (prevent* OR care* OR manag*)):ti,ab #28. (((recurren* OR previ* OR histor* OR suffer* OR surviv*) NEAR/2 (stroke* OR ictus OR tia OR cva)):ti,ab) AND (therap*:ti,ab OR treatment*:ti,ab) #29. #25 OR #26 OR #27 OR #28 #30. #24 AND 'prevention'/lnk #31. #29 OR #30 #32. #24 AND #31 #33. 'anticoagulant agent'/exp OR 'antithrombocytic agent'/exp OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp #34. ((anticoagula* NEAR/3 (agent* OR drug*)):ti,ab) OR anticoagulan*:ti,ab OR ((thrombin NEAR/2 inhibitor*):ti,ab) #35. ((direct NEAR/2 antithrombin*):ti,ab) OR (((factor NEAR/2 (xa OR 10a)):ti,ab) AND inhibitor*:ti,ab) #36. acos:ti,ab OR acod:ti,ab OR naco:ti,ab OR oacs:ti,ab #37. ((new NEAR/2 anticoagula*):ti,ab) OR ((direct NEAR/2 anticoagula*):ti,ab) OR (('vitamin k' NEAR/2 antagonist):ti,ab) #38. 'apixaban' OR 'edoxaban' OR 'dabigatran' OR 'rivaroxaban' #39. #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 #40. #32 AND #39 #41. #40 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #42. #40 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT 'conference abstract'/ft
--------	---

WOS	#1 TS=((stroke or ictus or CVA or TIA or apoplex*) OR ((cerebr* NEAR vasc*) OR (brain NEAR vasc*)) OR ((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) NEAR (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*))) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #2 TS=((after or follow* or post or later or next) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #3 TS=((recurren* or previ* or histor* or suffer*) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #4 TS=((surviv* or patient*) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #5 #4 OR #3 OR #2 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #6 #5 AND #1 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #7 TS= (secondar* NEAR prevent*) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #8 TS=((prevent* or care* or manag*) NEAR (stroke* or ictus or CVA or TIA)) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #9 TS=((((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) NEAR (stroke* or ictus or TIA or CVA)) AND (therap* or treatment*))) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #10 #9 OR #8 OR #7 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #11 TS=((anticoagula* NEAR (agent* or drug*)) or anticoagula* or (thrombin NEAR Inhibitor*))
-----	--

WOS	Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #12 TS=((direct NEAR antithrombin*) or (factor NEAR (Xa or 10a) NEAR inhibitor)) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #13 TS= ((new NEAR anticoagula*) or (direct NEAR anticoagula*) or ('vitamin K' NEAR antagonist)) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #14 TS=('ACOs' or 'ACOD' or 'NACO' or 'NOACS') Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #15 TS=(antithrombotic* NEAR (treatment* OR therap*)) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #16 TS=(APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #17 #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #18 TS=((stroke or ictus or CVA or TIA or apoplex*) OR ((cerebr* NEAR vasc*) OR (brain NEAR vasc*)) OR ((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) NEAR (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic* or Thrombo* or emboli*))) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #19 TS=((after or follow* or post or later or next) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #20 TS=((recurren* or previ* or histor* or suffer* or prior*) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack* or emboli* or thromboemboli*)) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #21 TS=((surviv* or patient*) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*))
-----	---

WOS	Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #22 #21 OR #20 OR #19 OR #18 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #23 #22 AND #18 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #24 TS=((heart or cardiac) NEAR/3 (valve* or prosthes*)) or bioprosthes*) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #25 TS=(mitral NEAR/2 (valve or stenosis* or syndrom* or prolaps*)) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #26 #25 OR #24 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #27 #26 AND #23 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #28 #27 AND #10 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #29 #28 AND #17 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #30 #28 AND #17 Refinado por: AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2018 OR 2017 OR 2016 OR 2015 OR 2014 OR 2013) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #31 #28 AND #17 Refinado por: AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2018 OR 2017 OR 2016 OR 2015 OR 2014 OR 2013) AND [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto
-----	---

COCHRANE	Search Name: Date Run: 17/04/18 ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Brain Ischemia] explode all tree #3 MeSH descriptor: [Brain Infarction] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Cerebral Infarction] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Thromboembolism] explode all trees #6 stroke or ictus or CVA or TIA or apoplex:ti,ab,kw #7 ((brain or cerebr or cerebell or intracerebral or intracran or cerebrovasc) and (accident or attack or infarct or ischaemic or ischemic)):ti,ab,kw #8 ((cerebro and vasc) or (brain and vasc)):ti,ab,kw #9 ((thrombo* and (brain or cerebr* or cerebrovascular or intracranial) or ((obstruct* or occlus*) and (brain or cerebral)) or thromboembolism*)):ti,ab,kw #10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 #11 ((after or follow or post or later or "next") and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw #12 ((recurren* or previ* or histor* or suffer* or prior) and (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack* or emboli*)):ti,ab,kw #13 ((surviv or patient) and (stroke or TIA or CVA or ischemic or ischaemic or infarct or cerebrovasc or attack)):ti,ab,kw #14 #11 or #12 or #13 #15 #10 and #14 #16 MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis] explode all trees #17 MeSH descriptor: [Bioprosthesis] explode all trees #18 (((heart or cardiac) and (valve* or prosthes*)) or bioprosthesis*)):ti,ab,kw #19 #16 or #17 or #18 #20 MeSH descriptor: [Mitral Valve Stenosis] explode all trees #21 (stenos* and mitral):ti,ab,kw #22 #20 or #21 #23 MeSH descriptor: [Mitral Valve Prolapse] explode all trees #24 (((Mitral and valve*) and (prolaps* or floppy)) or (mitral and syndrome)):ti,ab,kw #25 #23 or #24 #26 #19 or #21 or #25 #27 #15 and #26 #28 MeSH descriptor: [Secondary Prevention] explode all trees #29 ((stroke or ictus or CVA or TIA) and (prevent or care or manag)):ti,ab,kw #30 (secondar and (prevent or care or manag)):ti,ab,kw #31 (((recurren or previ or histor or suffer or surviv) and (stroke or ictus or TIA or CVA) and (therap or treatment)):ti,ab,kw #32 #28 or #29 or #30 or #31 #33 #27 and #32 #34 MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees #35 MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees #36 MeSH descriptor: [Factor Xa Inhibitors] explode all trees #37 ((anticoagula and (agent or drug)) or anticoagula or (thrombin and Inhibitor)):ti,ab,kw #38 ((direct and antithrombin) or (factor and (Xa or 10a) and inhibitor)):ti,ab,kw #39 ("ACOs" or "ACOD" or "NACO" or "NOACS"):ti,ab,kw #40 ((new and anticoagula) or (direct and anticoagula) or ("vitamin K" and antagonist)):ti,ab,kw #41 (antithrombotic and (treatment or therap)):ti,ab,kw #42 (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban):ti,ab,kw #43 #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 #44 #33 and #43 Publication Year from 2013 to 2018, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations
----------	---

Base de datos	Estrategia de búsqueda 15 de octubre 2019
MEDLINE	Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to October 14, 2019> Search Strategy: 1 stroke/ or stroke,lacunar/ or brain ischemia/ or brain infarction/ or brain stem infarctions/ or cerebral infarction/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia, brain/ or ischemic attack, transient/ or infarction, anterior cerebral artery/ or Thromboembolism/ 2 (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*).ti,ab. 3 ((brain? or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) adj3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)).ti,ab. 4 ((cerebro adj vasc*) or (brain adj2 vasc*)).ti,ab. 5 (((thrombo* adj3 (brain or cerebr* or cerebrovascular or intracranial)) or ((obstruct* or occlus*) adj2 (brain or cerebral)) or thromboembolism*).ti,ab. 6 or/1-5 7 ((after or follow* or post or later or next) adj4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. 8 (((recurren* or previ* or histor* or suffer* or prior*) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack* or emboli* or thromboemboli*)).ti,ab. 9 ((surviv* or patient*) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. 10 or/7-9 11 Heart Valve Prosthesis/ or Bioprosthesis/ 12 (((heart or cardiac) adj3 (valve* or prosthes*)) or bioprosthesis*).ti,ab. 13 11 or 12 14 Mitral Valve Stenosis/ 15 (stenos* adj3 mitral).ti,ab. 16 14 or 15 17 Mitral Valve Prolapse/ 18 (((Mitral and valve*) adj2 (prolaps* or floppy)) or (mitral adj4 syndrome)).ti,ab. 19 17 or 18 20 13 or 16 or 19 21 6 and 10 and 20 22 secondary prevention/ 23 ((stroke* or ictus or CVA or TIA) adj5 (prevent* or care* or manag*)).ti,ab. 24 (secondar* adj2 (prevent* or care* or manag*)).ti,ab. 25 (((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) adj2 (stroke* or ictus or TIA or CVA)) and (therap* or treatment*)).ti,ab. 26 pc.fs. 27 or/22-26 28 21 and 27 29 exp anticoagulants/ or exp platelet aggregation inhibitors/ or exp Factor Xa Inhibitors/ 30 ((anticoagula* adj3 (agent* or drug*)) or anticoagula* or (thrombin adj2 Inhibitor*)).ti,ab. 31 ((direct adj2 antithrombin*) or (factor adj2 (Xa or 10a) adj2 inhibitor*)).ti,ab. 32 ('ACOs' or 'ACOD' or 'NACO' or 'NOACS').ti,ab. 33 ((new adj2 anticoagula*) or (direct adj2 anticoagula*) or ('vitamin K' adj2 antagonist)).ti,ab. 34 (antithrombotic* adj2 (treatment* or therap*)).ti,ab. 35 (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban).af. (8881) 36 or/29-35 37 28 and 36 38 limit 37 to yr="2013 -Current" 39 limit 38 to (clinical trial, all or meta analysis or randomized controlled trial or systematic reviews or comparative study or observational study) 40 limit 38 to yr="2019 -Current" 41 limit 38 to yr="2018"

EMBASE	Query Results #37. #33 AND 2019:py NOT 'conference abstract'/it #36. #35 NOT 'conference abstract'/it #35. #33 AND 2018:py #34. #33 AND 2019:py #33. #31 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND (2018:py OR 2019:py) #32. #31 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #31. #23 AND #30 #30. #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 #29. 'apixaban' OR 'edoxaban' OR 'dabigatran' OR 'rivaroxaban' #28. ((new NEAR/2 anticoagula*):ti,ab) OR ((direct NEAR/2 anticoagula*):ti,ab) OR (('vitamin k' NEAR/2 antagonist):ti,ab) #27. acos:ti,ab OR acod:ti,ab OR naco:ti,ab OR oacs:ti,ab #26. ((direct NEAR/2 antithrombin*):ti,ab) OR (((factor NEAR/2 (xa OR 10a)):ti,ab) AND inhibitor*:ti,ab) #25. ((thrombin NEAR/2 inhibitor*):ti,ab) OR anticoagula*:ti,ab OR ((anti NEAR/2 coagula*):ti,ab) #24. 'anticoagulant agent'/exp OR 'antithrombocytic agent'/exp OR 'blood clotting factor 10^a inhibitor'/exp #23. #21 OR #22 #22. #15 AND #20 #21. #15 AND 'prevention'/lnk #20. #16 OR #17 OR #18 OR #19 #19. (secondar* NEAR/2 (prevent* OR care* OR manag*)):ti,ab #18. (((recurren* OR previ* OR histor* OR suffer* OR surviv*) NEAR/2 (stroke* OR ictus OR tia OR cva)):ti,ab) AND (therap*:ti,ab OR treatment*:ti,ab) #17. ((stroke* OR ictus OR cva OR tia) NEAR/5 (prevent* OR care* OR manag*)):ti,ab #16. 'secondary prevention'/exp #15. #11 AND #14 #14. #12 OR #13 #13. 'mitral valve prolapse'/exp OR (mitral:ti,ab AND valve*:ti,ab AND (prolaps*:ti,ab OR floppy:ti,ab)) OR ((mitral NEAR/4 syndrome):ti,ab) OR 'mitral valve stenosis'/exp OR ((stenos* NEAR/3 mitral):ti,ab) #12. 'heart valve prosthesis'/exp OR 'bioprosthesis'/exp OR (((heart OR cardiac) NEAR/3 (valve* OR prosthes*)):ti,ab) OR bioprosthes*:ti,ab #11. #1 OR (#6 AND #10) #10. #7 OR #8 OR #9 #9. ((patient* OR surviv*) NEAR/2 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)):ti,ab #8. ((recurren* OR previ* OR histor* OR suffer* OR prior*) NEAR/2 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack* OR atack* OR emboli* OR thromboemboli*)):ti,ab #7. ((after OR follow* OR post OR later OR next) NEAR/4 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)):ti,ab #6. #2 OR #3 OR #4 OR #5 #5. ((cerebro NEAR/1 vasc*):ti,ab) OR ((brain NEAR/2 vasc*):ti,ab) OR ((thrombo* NEAR/3 (brain OR cerebr* OR cerebrovascular OR intracranial)):ti,ab) OR (((obstruct* OR occlus*) NEAR/2 (brain OR cerebral)):ti,ab) OR thromboembolism*:ti,ab #4. ((brain\$ OR cerebr* OR cerebell* OR intracerebral OR intracran* OR cardiovas*) NEAR/3 (accident* OR attack* OR infarct* OR ischaemic* OR ischemic*)):ti,ab #3. stroke*:ti,ab OR ictus:ti,ab OR cva:ti,ab OR tia:ti,ab OR apoplex*:ti,ab #2. 'cerebrovascular accident'/exp OR 'brain ischemia'/exp OR 'brain infarction'/de OR 'brain stem infarction'/de OR 'cerebral artery disease'/exp OR 'thromboembolism'/exp #1. 'stroke patient'/exp
--------	---

WOS	Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Lanzamiento:22 octubre 2019 #1 TS=((stroke or ictus or CVA or TIA or apoplex*) OR ((cerebr* NEAR vasc*) OR (brain NEAR vasc*)) OR ((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) NEAR (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic* or Thrombo* or emboli*))) #2 TS=((after or follow* or post or later or next) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) #3 TS=((recurren* or previ* or histor* or suffer*) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) #4 TS=((surviv* or patient*) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) #5 #4 OR #3 OR #2 #6 #5 AND #1 #7 TS=(((heart or cardiac) NEAR/3 (valve* or prosthes*)) or bioprosthesis*) #8 TS=(mitral NEAR/2 (valve or stenosis* or syndrom* or prolaps*)) #9 #7 OR #8 #10 TS= (secondar* NEAR prevent*) #11 TS=((prevent* or care* or manag*) NEAR (stroke* or ictus or CVA or TIA)) #12 TS=(((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) NEAR (stroke* or ictus or TIA or CVA)) AND (therap* or treatment*)) #13 #10 OR #11 OR #12 #14 TS=((anticoagula* NEAR (agent* or drug*)) or anticoagula* or (thrombin NEAR Inhibitor*)) #15 TS=((direct NEAR antithrombin*) or (factor NEAR (Xa or 10a) NEAR inhibitor)) #16 TS= ((new NEAR anticoagula*) or (direct NEAR anticoagula*) or ('vitamin K' NEAR antagonist)) #17 TS=('ACOs' or 'ACOD' or 'NACO' or 'NOACS') #18 TS=(antithrombotic* NEAR (treatment* OR therap*)) #19 TS=(APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban) #20 #19 OR #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #14 #21 #6 AND #9 AND #13 AND #20 Refinado por: [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) AND AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2019 OR 2018) AND [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (ABSTRACT OR MEETING)
COCHRANE	Search Name: guía ictus valvulopatías Date Run: 18/10/2019 19:10:49 ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Brain Ischemia] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Brain Infarction] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Cerebral Infarction] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Thromboembolism] explode all trees #6 (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*):ti,ab,kw #7 ((brain or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) and (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)):ti,ab,kw #8 ((cerebro* and vasc*) or (brain* and vasc*)):ti,ab,kw #9 ((thrombo* and (brain or cerebr* or cerebrovascular or intracraeal)) or ((obstruct* or occlus*) and (brain or cerebral)) or thromboembolism*):ti,ab,kw #10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9

COCHRANE	#11 ((after or follow* or post or later or "next") and (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)):ti,ab,kw #12 ((recurren* or previ* or histor* or suffer* or prior) and (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack* or emboli*)):ti,ab,kw #13 ((surviv or patient) and (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)):ti,ab,kw #14 #11 or #12 or #13 #15 #10 and #14 #16 MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis] explode all trees #17 MeSH descriptor: [Bioprosthesis] explode all trees #18 (((heart or cardiac) and (valve* or prothes*)) or bioprothes*)):ti,ab,kw #19 #16 or #17 or #18 #20 MeSH descriptor: [Mitral Valve S0tenosis] explode all trees #21 (stenos* and mitral):ti,ab,kw #22 #20 or #21 #23 MeSH descriptor: [Mitral Valve Prolapse] explode all trees #24 (((Mitral and valve*) and (prolaps* or floppy)) or (mitral and syndrome)):ti,ab,kw #25 #23 or #24 #26 #19 or #22 or #25 #27 #15 and #26 #28 MeSH descriptor: [Secondary Prevention] explode all trees #29 ((stroke* or ictus or CVA or TIA) and (prevent* or care* or manag*)):ti,ab,kw #30 (secondar* and (prevent* or care* or manag*)):ti,ab,kw #31 (((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) and (stroke* or ictus* or TIA or CVA)) and (therap* or treatment*)):ti,ab,kw #32 #28 or #29 or #30 or #31 #33 #27 and #32 #34 MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees #35 MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees #36 MeSH descriptor: [Factor Xa Inhibitors] explode all trees #37 ((anticoagula* and (agent* or drug*)) or anticoagula* or (thrombin* and Inhibitor*)):ti,ab,kw #38 ((direct and antithrombin*) or (factor and (Xa or 10a) and inhibitor*)):ti,ab,kw #39 ("ACOs" or "ACOD" or "NACO" or "NOACS"):ti,ab,kw #40 ((new and anticoagula*) or (direct and anticoagula*) or ("vitamin K" and antagonist)):ti,ab,kw #41 (antithrombotic and (treatment or therap)):ti,ab,kw #42 (APIXABAN or EDOXABAN or Dabigatran or Rivaroxaban):ti,ab,kw #43 #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 #44 #33 and #43 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Nov 2018
CLINICAL TRIALS	Se realizó una búsqueda manual en la base de datos <i>ClinicalTrials.gov</i>. Se buscaron estudios que incluyeran términos como prótesis valvular, estenosis mitral o prolapso de la válvula mitral en prevención secundaria de ictus

Marcos EtD pregunta clínica n.º 3

A continuación se incluyen las tablas EtD facilitadas al GEG para la elaboración de las recomendaciones. Las tablas de resultados EtD con información más detallada y perfiles de evidencia elaborados están disponibles en www.guiasalud.es. A pesar del interés por parte de la coordinación metodológica de incluir todos los resultados desagregados por género, se incluyó únicamente la escasa información disponible, situación que se pone de manifiesto en el apartado de Líneas de investigación futura con el objetivo de analizar los resultados por género siempre que sea posible. 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.

Pregunta clínica n.º 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) reduce el riesgo de nuevos episodios?

Esta pregunta se dividió en 3 subpreguntas.

- Subpregunta 3. 1.** Podrían utilizarse anticoagulantes orales vs. antiagregantes para la prevención secundaria de ictus en pacientes 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 de la vitamina k para la prevención secundaria de ictus en pacientes mayores de 18 años con prótesis valvular?

Las tablas de resultados (marcos EtD) se muestran a continuación.

Subpregunta 3. 1: Anticoagulantes orales vs. antiagregantes plaquetarios en prolapso de la válvula mitral

¿Podría usarse anticoagulantes orales vs. antiagregantes plaquetarios para la prevención secundaria de ictus en pacientes con prolapso de válvula mitral?	
POBLACIÓN	Pacientes con prolapso de válvula mitral candidatos a prevención secundaria de ictus
INTERVENCIÓN	Anticoagulantes orales
COMPARACIÓN	Antiagregantes plaquetarios
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus); CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Poblacional (Sistema Nacional de Salud)
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. En el caso del prolapso de la válvula mitral, guías nacionales e internacionales recomiendan el tratamiento con antiagregantes plaquetarios (Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Centro Cochrane Iberoamericano, 2008; Kleindorfer DO <i>et al.</i> 2021)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	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 sexos (Han HC <i>et al.</i> 2018). 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 (Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus 2008) El problema se considera una prioridad debido a la elevada prevalencia de ictus y a la necesidad de actualización de las recomendaciones sobre el uso de anticoagulantes en los pacientes con prolapso de la válvula mitral y antecedentes de ictus previo En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó en el año 2018 1 526 340 estancias hospitalarias y 26 420 defunciones en 2018 (11 435 en hombres y 14 985 en mujeres), con una tasa de morbilidad hospitalaria de 236 / 100 000 habitantes; la tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en personas de ambos sexos con una edad de 25 y más años fue de 69,32 / 100.000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 07/01/2021)	
Efectos deseables ¿Son significativos los efectos deseables esperables?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	No se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de diferentes tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus en pacientes con prolapso de la válvula mitral	

Efectos indeseables ¿Cuán significativos son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	No se localizaron estudios que compararan la eficacia y seguridad de diferentes tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus en pacientes con prolapso de la válvula mitral	
Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	No se localizaron revisiones sistemáticas ni estudios primarios que cumplieran los criterios de inclusión para ninguna de las variables críticas e importantes de la pregunta planteada	

Valores

¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre cómo valora la población los desenlaces o variables principales?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante		Los siguientes desenlaces fueron considerados de importancia crítica para los pacientes, con una valoración media por parte de los componentes del panel entre 7 y 9: nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus) Los desenlaces considerados importantes, con una puntuación obtenida entre 5 y 6 fueron los siguientes: CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa Es probable que los pacientes no presenten incertidumbre ni variabilidad importante respecto a la importancia de los desenlaces

Balance de efectos

El balance entre efectos deseables e indeseables, ¿es favorable a la intervención o a la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé		

Recursos necesarios

¿Cuán grandes son los recursos necesarios (costes)?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Costes extensos ○ Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé		En la <u>reunión presencial</u> se considerarán otros costes y recursos relacionados con la consultas de Enfermería, Atención Primaria, analíticas y controles de seguimiento, número de dosis diaria, etc junto con criterios como la accesibilidad a las distintas opciones de tratamiento, con el objetivo de discutir con el GEG su relevancia en la elaboración de la recomendación final En general, sobre los recursos y costes necesarios podría decirse que la <u>falta de evidencia de calidad que demuestre mejoras en efectividad justifica no realizar estudios de coste-efectividad</u>. Por tanto se presentan únicamente el coste de los fármacos para aportar información en este sentido que se complementará (si el GEG lo cree oportuno) con otros costes asociados según las tarifas oficiales publicadas en BOJA. La perspectiva considerada para la elaboración de la recomendación es la poblacional (de la sociedad, del sistema sanitario o del hospital) aunque si el grupo elaborador acuerda explorar la perspectiva individual (del paciente y los profesionales) podrá considerase en la reunión presencial

Certeza de la evidencia de recursos necesarios

¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costes)?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		

Coste-efectividad

¿El coste-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ Ningún estudio incluido		

Equidad ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No lo sé		Probablemente ningún impacto o reducido Es posible la aparición de inequidad por posible mayor accesibilidad en determinados entornos. En cuanto a una posible dificultad de acceso por el coste del tratamiento se minimiza en el entorno del Sistema Nacional Sanitario Público
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptada por las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		Se han detectado posibles barreras relacionadas con el tratamiento anticoagulante en general, entre ellas está el posible rechazo a un fármaco, necesidad de controles, seguimientos o pruebas, limitaciones dietéticas, problemas de tolerancia, incremento en el coste etc.
Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		

Referencias

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>

Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft 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.

Subpregunta 3. 2: Anticoagulantes orales directos vs. AVK en estenosis mitral

¿Podría usarse ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS vs. ANTICOAGULANTES ORALES INHIBIDORES VITAMINA K para la prevención secundaria de ictus en pacientes mayores de 18 años con estenosis mitral?	
POBLACIÓN	Pacientes mayores de 18 años con estenosis mitral candidatos a prevención secundaria de ictus
INTERVENCIÓN	Anticoagulantes orales directos
COMPARACIÓN	Anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; Hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; Infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus); CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Poblacional (Sistema Nacional de Salud)
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, prolapso de la válvula mitral o portadores de prótesis valvulares presentan un elevado riesgo de ictus, que aumenta cuando hay un episodio previo Para la prevención secundaria de ictus en pacientes con estenosis mitral moderada o grave, las guías de práctica clínica más recientes recomiendan la administración de fármacos anticoagulantes inhibidores de la vitamina K (acenocumarol o warfarina) (Kleindorfer <i>et al.</i> 2021)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	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 ancianos (Baumgartner H <i>et al.</i> 2018) El problema se considera una prioridad debido al riesgo elevado de recurrencia de ictus en pacientes con estenosis mitral e ictus previo En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó en el año 2018 1 526 340 estancias hospitalarias y 26 420 defunciones en 2018 (11 435 en hombres y 14 985 en mujeres), con una tasa de morbilidad hospitalaria de 236 / 100.000 habitantes; la tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en personas de ambos sexos con una edad de 25 y más años fue de 69,32 / 100 000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 07/01/2021)	
Efectos deseables ¿Cuán significativos son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	No se han localizado estudios que comparen la eficacia y seguridad de diferentes tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus en pacientes con estenosis mitral	Se desconocen los efectos deseables, ya que los ensayos fase II realizados con ACOD para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, excluyeron los pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas y estenosis mitral moderada o grave. La razón para tales exclusiones fue el elevado riesgo de ictus en estas circunstancias (De Caterina R <i>et al.</i> 2014)

Efectos indeseables ¿Cuán significativos son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	No se han localizado estudios que comparen la eficacia y seguridad de diferentes tratamientos antitrombóticos para la prevención secundaria de ictus en pacientes con estenosis mitral	Se desconocen los efectos indeseables, ya que los ensayos fase II realizados con ACOD para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, excluyeron los pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas y estenosis mitral moderada o grave. La razón para tales exclusiones fue el elevado riesgo de ictus en estas circunstancias (De Caterina R <i>et al.</i> 2014)
Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	No se localizaron revisiones sistemáticas ni estudios primarios que cumplieran los criterios de inclusión para ninguna de las variables críticas e importantes de la pregunta planteada	
Valores ¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre cómo valora la población los desenlaces o variables principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante		Los siguientes desenlaces fueron considerados de importancia crítica para los pacientes, con una valoración media por parte de los componentes del panel entre 7 y 9: Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; Hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; Infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus)

		Los desenlaces considerados importantes, con una puntuación obtenida entre 5 y 6 fueron los siguientes: CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa Es probable que los pacientes no presenten incertidumbre ni variabilidad importante respecto a la importancia de los desenlaces
Balance de efectos El balance entre efectos deseables e indeseables, ¿es favorable a la intervención o a la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé		
Recursos necesarios ¿Cuán grandes son los recursos necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Costes extensos ○ Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé		En la <u>reunión presencial</u> se considerarán otros costes y recursos relacionados con las consultas de Enfermería, Atención Primaria, analíticas y controles de seguimiento, número de dosis diaria, etc junto con criterios como la accesibilidad en las distintas opciones de tratamiento, con el objetivo de discutir con el GEG su relevancia en la elaboración de la recomendación final En general, sobre los recursos y costes necesarios podría decirse que la <u>falta de evidencia de calidad que demuestre mejoras en efectividad justifica no realizar estudios de coste-efectividad</u>.

		Por tanto se presentan únicamente el coste de los fármacos para aportar información en este sentido que se complementará (si el GEG lo cree oportuno) con otros costes asociados según las tarifas oficiales publicadas en BOJA. La perspectiva considerada para la elaboración de la recomendación es la poblacional (de la sociedad, del sistema sanitario o del hospital) aunque si el grupo elaborador acuerda explorar la perspectiva individual (del paciente y los profesionales) podrá considerarse en la reunión presencial
Certeza de la evidencia de recursos necesarios		
¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		
Coste-efectividad		
¿El coste-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ Ningún estudio incluido		

Equidad ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No lo sé		Probablemente ningún impacto o reducido Es posible la aparición de inequidad por posible mayor accesibilidad en determinados entornos. En cuanto a una posible dificultad de acceso por el coste del tratamiento se minimiza en el entorno del Sistema Nacional Sanitario Público
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptada por las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		La mayoría de las guías localizadas exponen la contraindicación de ACOD en pacientes portadores de válvula cardíaca mecánica o estenosis mitral moderada o grave, y recomiendan la utilización de AVK en pacientes con estenosis mitral moderada o grave para la prevención secundaria de ictus (Kleindorfer <i>et al.</i> 2021)
Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Se han detectado posibles barreras relacionadas con el tratamiento anticoagulante en general, entre ellas está el posible rechazo a un fármaco, necesidad de controles, seguimientos o pruebas, limitaciones dietéticas, problemas de tolerancia, etc.	

Referencias

De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. Eur Heart J [Online]. 2014 [citado mayo 2021];35(47):3328-35. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu352>

Kleindorfer Do, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft 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.

Subpregunta 3. 3: anticoagulantes orales directos vs. AVK en prótesis valvular

¿Podría usarse 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?	
POBLACIÓN	Pacientes mayores de 18 años con prótesis valvular candidatos a prevención secundaria de ictus
INTERVENCIÓN	Anticoagulantes orales directos
COMPARACIÓN	Anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K
DESENLACES PRINCIPALES	Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; Hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; Infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus); CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa
ESCENARIO	Atención primaria y hospitalaria
PERSPECTIVA	Poblacional (Sistema Nacional de Salud)
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 (Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus 2008; Otto <i>et al.</i> 2021) 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 (Otto CM <i>et al.</i> 2021; Kleindorfer <i>et al.</i> 2021) 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 pacientes (Kleindorfer <i>et al.</i> 2021). En los pacientes con bioprótesis valvular aórtica o mitral con bajo riesgo de sangrado podría ser razonable utilizar AVK durante al menos 3 meses y hasta los 6 meses después del reemplazamiento quirúrgico (Otto <i>et al.</i> 2021)

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación (evidencia localizada)	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Se estima que alrededor de 300 000 pacientes son intervenidos cada año en el mundo para la implantación de una válvula protésica cardíaca (Sun JC <i>et al.</i> 2009) Las válvulas mecánicas son más duraderas que las biológicas, pero también más trombogénicas. Por el contrario, las válvulas biológicas proporcionan una hemodinámica más fisiológica y no necesitan anticoagulación a largo plazo En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó en el año 2018 1 526 340 estancias hospitalarias y 26 420 defunciones en 2018 (11 435 en hombres y 14 985 en mujeres), con una tasa de morbilidad hospitalaria de 236 / 100 000 habitantes; la tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en personas de ambos sexos con una edad de 25 y más años fue de 69,32 / 100.000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 07/01/2021) 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 antitrombótica (Poli D <i>et al.</i> 2018)	

Efectos deseables ¿Cuán significativos son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	No se localizaron estudios sobre prevención secundaria de ictus en pacientes con prótesis valvular	Se desconocen los efectos deseables, ya que los ensayos fase II realizados con ACOD para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, excluyeron los pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas y estenosis mitral moderada o grave. La razón para tales exclusiones fue el elevado riesgo de ictus en estas circunstancias (De Caterina R <i>et al.</i> 2014)
Efectos indeseables ¿Cuán significativos son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderada ○ Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé	No se localizaron estudios sobre prevención secundaria de ictus en pacientes con prótesis valvular	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 warfarina (Eikelboom JW <i>et al.</i> 2013) El ensayo RE-ALING fue un ensayo fase II en el que se trataron 168 pacientes con dabigatrán y 84 con warfarina (Eikelboom JW <i>et al.</i> 2013). En el grupo de dabigatrán se presentaron 9 ictus (RA 54 por 1000) y en el grupo de warfarina no se registró ningún episodio de ictus, por lo que la RRA fue de 54 ictus más por cada 1000 pacientes tratados con dabigatrán frente a warfarina. Además, se detectaron 7 hemorragias graves en el grupo de dabigatrán (RA 41 por 1000 pacientes) frente a 2 en el grupo de warfarina (RA 23 por 1000 pacientes), con lo que la RRA fue de 18 hemorragias más por cada 1000 pacientes tratados con dabigatrán frente a warfarina

Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	No se localizaron revisiones sistemáticas ni estudios primarios que cumplieran los criterios de inclusión para ninguna de las variables críticas e importantes de cada una de las preguntas planteadas	
Valores ¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre cómo valora la población los desenlaces o variables principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante		Los siguientes desenlaces fueron considerados de importancia crítica para los pacientes, con una valoración media por parte de los componentes del panel entre 7 y 9: Nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa vascular; nuevo ictus; nuevo AIT; embolismo sistémico; tromboembolismo; Hemorragia grave; hemorragia menor de repetición; Infarto de miocardio no mortal, eventos cardiovasculares mayores; tiempo hasta un nuevo ictus o complicación grave; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); satisfacción del paciente; ABVD; recurrencia vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus) Los desenlaces considerados importantes, con una puntuación obtenida entre 5 y 6 fueron los siguientes: CVRS (estrés, cansancio, ansiedad, dolor y malestar, depresión), tiempo de estancia hospitalaria; hemorragia menor; medicación: comodidad, efectos adversos menores (pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo...); reingreso hospitalario por cualquier causa. Es probable que los pacientes no presenten incertidumbre ni variabilidad importante respecto a la importancia de los desenlaces

Balance de efectos

El balance entre efectos deseables e indeseables, ¿es favorable a la intervención o a la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé		

Recursos necesarios

¿Cuán grandes son los recursos necesarios (costes)?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Costes extensos ○ Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé		En la <u>reunión presencial</u> se considerarán otros costes y recursos relacionados con las consultas de Enfermería, Atención Primaria, analíticas y controles de seguimiento, número de dosis diaria, etc junto con criterios como la accesibilidad en las distintas opciones de tratamiento, con el objetivo de discutir con el GEG su relevancia en la elaboración de la recomendación final En general, sobre los recursos y costes necesarios podría decirse que la <u>falta de evidencia de calidad que demuestre mejoras en efectividad justifica no realizar estudios de coste-efectividad</u>. Por tanto se presentan únicamente el coste de los fármacos para aportar información en este sentido que se complementará (si el GEG lo cree oportuno) con otros costes asociados según las tarifas oficiales publicadas en BOJA. La perspectiva considerada para la elaboración de la recomendación es la poblacional (de la sociedad, del sistema sanitario o del hospital) aunque si el grupo elaborador acuerda explorar la perspectiva individual (del paciente y los profesionales) podrá considerarse en la reunión presencial

Certeza de la evidencia de recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		
Coste-efectividad ¿El coste-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ Ningún estudio incluido		

Equidad ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No lo sé		Probablemente ningún impacto Es posible la aparición de inequidad por posible mayor accesibilidad en determinados entornos. En cuanto a una posible dificultad de acceso por el coste del tratamiento se minimiza en el entorno del Sistema Nacional Sanitario Público
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptada por las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé		La mayoría de las guías localizadas exponen la contraindicación de ACOD en pacientes portadores de válvula cardíaca mecánica y estenosis mitral moderada o grave, recomendando en estos pacientes el uso de AVK En los pacientes con bioprótesis valvular aórtica o mitral con bajo riesgo de sangrado podría ser razonable utilizar AVK durante al menos 3 meses y hasta los 6 meses después del reemplazamiento quirúrgico (Otto <i>et al.</i> 2021)

Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Se han detectado posibles barreras relacionadas con el tratamiento anticoagulante en general, entre ellas está el posible rechazo a un fármaco, necesidad de controles, seguimientos o pruebas, limitaciones dietéticas, problemas de tolerancia, etc.	

Referencias

De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* [Online]. 2014 [citado mayo 2021];35(47):3328-35. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu352>

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>

Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft 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

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.

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>

Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* [Online]. 2009 Aug [citado junio 2021];374(9689):565-76. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60780-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60780-7)

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?*

Pregunta de investigación formato PICO

Descripción	Alcance
Población	Pacientes mayores de 18 años con hemorragia intracerebral durante el tratamiento con antitrombóticos y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio
Intervención	Tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante)
Comparación	Cualquiera
Resultados	Eficacia, efectividad y seguridad Resultados considerados clave: nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa cardiovascular, embolismo sistémico; eventos tromboembólicos; eventos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, angina inestable); eventos vasculares (embolismo arterial, embolismo pulmonar, rotura o disección de aneurisma de aorta), nuevo AIT; hemorragia grave; tiempo hasta un nuevo ictus, infarto o complicación grave; recurrencia vascular (ictus, embolismo arterial, embolismo pulmonar, rotura o disección de aneurisma de aorta), insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, satisfacción del paciente; adherencia al tratamiento y limitaciones en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) Resultados considerados importantes: hemorragia leve de repetición, reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); medicación: comodidad, efectos adversos leves relacionados con la administración del tratamiento (comodidad, pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo), tiempo de estancia hospitalaria; calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de evaluación, estudios primarios (ensayos clínicos y estudios observacionales)

Búsqueda de la evidencia y selección de estudios

Fuentes consultadas

Bases de datos	Resultados
MEDLINE	354
EMBASE	134
WOS	25
COCHRANE	127
DUPLICADOS	4
Total (sin duplicados)	636
SELECCIONADOS Total primer cribado	7
Total SELECCIONADOS	0

Fecha de la búsqueda

Junio 2020

Rango de la búsqueda

Primera búsqueda: 04 de junio al 4 de julio del 2020

Última actualización de la búsqueda bibliográfica

Febrero 2021

Número de estudios seleccionados

El número de estudios identificados hasta junio de 2020 fue de 640. De ellos, 354 fueron procedentes de MedLine, 134 de Embase, 25 de WOS y 127 de Cochrane Library (7 revisiones sistemáticas y 120 ensayos clínicos). De los 640 se eliminaron 4 referencias por estar duplicadas, quedando 636 para su lectura a título y resumen. Tras realizar dicha lectura se excluyeron 629 referencias. El motivo de exclusión más frecuente fue la intervención no adecuada de 557 (317 procedentes de MedLine, 125 de Embase, 20 de WOS-*Web of Science* y 95 Cochrane Library), seguida la población (38) y el tema de estudio (28). Además, se excluyeron 6 referencias más por el tipo de estudio (diseño). De los 7 estudios seleccionados para su revisión a texto completo, ninguno cumplió los criterios de inclusión propuestos. En la actualización realizada antes de publicar esta Guía se localizaron 129 referencias en las bases de datos que conformaron el CORE de la estrategia de búsqueda bibliográfica (MedLine, Embase y Cochrane). De estas 129 referencias se excluyeron 98 por tratarse de una intervención distinta a la buscada, 9 por analizarse en una población diferente a la población diana de la Guía, 17 se excluyeron por el tipo de estudio (fundamentalmente se localizaron protocolo y publicaciones a propósito de un caso) y 5 se excluyeron por tratarse de referencias duplicadas entre las bases consultadas

Criterios de inclusión de los estudios

Pacientes mayores de 18 años con hemorragia intracerebral durante el tratamiento con antitrombóticos como prevención secundaria de ictus isquémico.

Intervención: Tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante) para la prevención secundaria de ictus

Comparador: Cualquier tratamiento administrado para prevención secundaria de ictus

Resultados:

1. Resultados de eficacia / efectividad:

Resultados considerados clave: nuevo ictus; mortalidad por cualquier causa; mortalidad por ictus; mortalidad de causa cardiovascular, embolismo sistémico; eventos tromboembólicos; eventos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, angina inestable); eventos vasculares (embolismo arterial, embolismo pulmonar, rotura o disección de aneurisma de aorta), nuevo AIT; reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); hemorragia grave; tiempo hasta un nuevo ictus, infarto o complicación grave; recurrencia vascular (ictus, embolismo arterial, embolismo pulmonar, rotura o disección de aneurisma de aorta), insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, satisfacción del paciente; adherencia al tratamiento y limitaciones en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)

Resultados considerados importantes: hemorragia leve de repetición, reingreso hospitalario por ictus recurrente (isquémico, hemorrágico); medicación: comodidad, efectos adversos leves relacionados con la administración del tratamiento (comodidad, pauta, administración, seguimiento y control, malestar digestivo), tiempo de estancia hospitalaria; calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

2. En relación con la seguridad, se identificarán principalmente hemorragia grave y hemorragias leves de repetición, aunque se considerarán hemorragias de cualquier localización y tipo, así como cualquier otro tipo de evento adverso

Contexto: Cualquier contexto

Diseño de los estudios: Revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de evaluación y estudios primarios (ensayos clínicos y estudios observacionales)

Criterios de exclusión de los estudios

Documentos que no incluyeran en el título o resumen la intervención diana

Estudios fetales, en neonatos o niños

Estudios realizados en animales, *ex vivo* o con modelos de simulación

Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio

Estudios que realizaron la intervención en subgrupos de poblaciones con patología añadida definida (diabetes, hipertensión...)

Estudios sobre prevención primaria de ictus

Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas de campo y comunicaciones a congresos salvo que incluyeran resultados analizables

Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, francés, italiano o portugués

Estrategias de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda 23 de octubre 2018
MEDLINE	Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to June 04, 2020> Search Strategy: 1# stroke/ or stroke,lacunar/ or brain ischemia/ or brain infarction/ or brain stem infarctions/ or cerebral infarction/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia, brain/ or ischemic attack, transient/ or infarction, anterior cerebral artery/ #2 (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*). ti,ab. #3 ((brain? or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) adj3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)). ti,ab. #4 ((cerebro adj vasc*) or (brain adj2 vasc*)). ti,ab. #5 or/1-4 #6 ((after or follow* or post or later or next) adj4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)). ti,ab. #7 ((recurren* or previ* or histor* or suffer*) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)). ti,ab. #8 ((surviv* or patient*) adj2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)). ti,ab. #9 or/6-8 #10 intracranial hemorrhages/ or exp cerebral hemorrhage/ #11 (((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral* or intracran* or (basal adj1 ganglia)) adj5 (hemorrhag* or haemorrhag* or bleed*)) or "ICH"). ti,ab. #12 10 or 11 #13 5 and 9 and 12 #14 (ae or complications or drug therapy or prevention control or therapy or tu).fs. #15 13 and 14 #16 therapeutics/ or exp drug therapy/ or pain management/ or patient care/ or Disease Management/ or Medication Therapy Management/ #17 anti?coagula* adj5 (resum* or recur* or reinitiat* or interrupt* or indicat* or treat* or therap* or manage*). af. #18 16 or 17 #19 (13 and 18) or 15 #20 secondary prevention/ #21 ((stroke* or ictus or CVA or TIA) adj5 (prevent* or care* or manag*)). ti,ab. #22 (secondar* adj2 (prevent* or care* or manag*)). ti,ab. #23 (((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) adj2 (stroke* or ictus or TIA or CVA)) and (therap* or treatment*)). ti,ab. #24 pc.fs. #25 or/20-24 #26 19 and 25 #27 limit 26 to yr="2017 -Current" #28 (animal not (animal and humans)).af. #29 limit 27 to (english or spanish or french or italian or portuguese) #30 limit 29 to (case reports or congress or editorial or historical article or letter or news or newspaper article) #31 29 not 30 #32 31 not 28

EMBASE	Query Results #1. 'stroke patient'/exp #2. 'cerebrovascular accident'/exp OR 'brain ischemia'/exp OR 'brain infarction'/de OR 'brain stem infarction'/de OR 'cerebral artery disease'/exp #3. stroke*: ti,ab OR ictus:ti,ab OR cva:ti,ab OR tia:ti,ab OR apoplex*: ti,ab #4. ((brain\$ OR cerebr* OR cerebell* OR intracerebral OR intracran* OR cardiovas*) NEAR/3 (accident* OR attack* OR infarct* OR ischaemic* OR ischemic*)): ti,ab #5. ((cerebro NEAR/1 vasc*): ti,ab) OR ((brain NEAR/2 vasc*): ti,ab) #6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7. ((after OR follow* OR post OR later OR next) NEAR/4 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)): ti,ab #8. ((recurren* OR previ* OR histor* OR suffer*) NEAR/2 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)): ti,ab #9. ((patient* OR surviv*) NEAR/2 (stroke* OR tia OR cva OR ischemic* OR ischaemic* OR infarct* OR cerebrovasc* OR attack*)): ti,ab #10. #7 OR #8 OR #9 #11. #6 AND #10 #12. 'brain hemorrhage'/exp #13. (brain:ti,ab OR cerebr*:ti,ab OR cerebell*:ti,ab OR intracerebral*:ti,ab OR intracran*:ti,ab OR (basal:ti,ab AND ganglia:ti,ab)) AND (hemorrhag*:ti,ab OR haemorrhag*:ti,ab OR bleed*:ti,ab) OR 'ich':ti,ab #14. #12 OR #13 #15. #11 AND #14 #16. #15 AND ('adverse device effect'/lnk OR 'adverse drug reaction'/lnk OR 'complication'/lnk OR 'disease management'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug interaction'/lnk OR 'drug resistance'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'oral drug administration'/lnk OR 'prevention'/lnk OR 'therapy'/lnk) #17. 'therapy'/de OR 'drug therapy'/exp OR 'patient care'/exp OR 'disease management'/exp OR 'medication therapy management'/exp #18. (anticoagula* NEAR/5 (resum* OR recur* OR reinitiat* OR interrupt* OR indicat* OR treat* OR therap* OR manage*)): ti,ab,kw #19. #17 OR #18 #20. #15 AND #19 #21. #16 OR #20 #22. 'secondary prevention'/exp #23. ((stroke* OR ictus OR cva OR tia) NEAR/5 (prevent* OR care* OR manag*)): ti,ab #24. (secondar* NEAR/2 (prevent* OR care* OR manag*)):ti,ab #25. ((recurren* OR previ* OR histor* OR suffer* OR surviv*) NEAR/2 (prevent* OR care* OR manag*)): ti,ab #26. #22 OR #23 OR #24 OR #25 #27. #21 AND #26 #28. #27 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #29. #27 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) #30. #29 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it) #31. #30 AND 'human'/de
--------	--

WOS	#1 TS= (stroke or ictus or CVA or TIA or apoplex*) Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=Todos los años Idioma de búsqueda=Auto #2 TS= ((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) NEAR (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)) #3 TS= ((cerebr* NEAR vasc*) OR (brain NEAR vasc*)) #4 #3 OR #2 OR #1 #5 TS= ((after or follow* or post or later or next) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) #6 TS= ((recurren* or previ* or histor* or suffer*) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) #7 TS= ((surviv* or patient*) NEAR (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)) #8 #7 OR #6 OR #5 #9 #8 AND #4 #10 TS= (((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral* or intracran* or (basal NEAR ganglia)) AND (hemorrhag* or haemorrhag* or bleed*)) or "ICH") #11 #10 AND #9 #12 TS= (((anti NEAR coagula*) OR anticoagula* OR anti-coagula*) NEAR/5 (resum* or recur* or reinitiat* or interrupt* or indicat* or treat* or therap* or manage*)) #13 #12 AND #11 #14 TS= (secondar* NEAR prevent*) #15 TS= ((prevent* or care* or manag*) NEAR (stroke* or ictus or CVA or TIA)) #16 TS= (((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) NEAR (stroke* or ictus or TIA or CVA)) AND (therap* or treatment*)) #17 #16 OR #15 OR #14 #18 #17 AND #13 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO. Período de tiempo = Todos los años. Idioma de búsqueda = Auto #19 #17 AND #13 Refinado por: AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2020 OR 2019 OR 2018 OR 2017 OR 2016 OR 2015) Bases de datos = WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO. Período de tiempo = Todos los años. Idioma de búsqueda=Auto #20 #17 AND #13 Refinado por: AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2020 OR 2019 OR 2018 OR 2017 OR 2016 OR 2015) AND [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) Bases de datos = WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo = Todos los años. Idioma de búsqueda = Auto #21 #17 AND #13 Refinado por: AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2020 OR 2019 OR 2018 OR 2017 OR 2016 OR 2015) AND [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) AND [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (ABSTRACT OR MEETING). Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO. Período de tiempo = Todos los años. Idioma de búsqueda=Auto #22 #17 AND #13 Refinado por: AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2020 OR 2019 OR 2018 OR 2017 OR 2016 OR 2015) AND [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) AND [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (ABSTRACT OR MEETING) AND [excluyendo] IDIOMAS: (GERMAN OR KOREAN OR RUSSIAN) Bases de datos = WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO. Período de tiempo = Todos los años. Idioma de búsqueda=Auto
-----	---

COCHRANE	Search Name: Guía ictus actitud terapéutica Date Run: 05/06/2020 ID Search Hits #1 #1 MeSH descriptor: [Stroke] explode all tres #2 MeSH descriptor: [Brain Ischemia] explode all tres #3 MeSH descriptor: [Brain Infarction] 4 tree(s) exploded #4 MeSH descriptor: [Cerebral Infarction] 4 tree(s) exploded #5 (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*): ti,ab,kw #6 ((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) NEAR/3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)): ti,ab,kw #7 ((cerebro* NEAR/1 vasc*) or (brain* NEAR/2 vasc*)): ti,ab,kw #8 #1 or #2 or #3 or #4 #5 or #6 or #7 #9 ((after or follow* or post or later or "next") NEAR/4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)): ti,ab,kw #10 ((recurren* or previ* or histor* or suffer* or prior) NEAR/2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack* or emboli*)): ti,ab,kw #11 ((surviv* or patient*) NEAR/2 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)): ti,ab,kw #12 #9 or #10 or #11 #13 #8 and #12 #14 MeSH descriptor: [Intracranial Hemorrhages] explode all tres #15 MeSH descriptor: [Cerebral Hemorrhage] explode all tres #16 (((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral* or intracran* or (basal NEAR/1 ganglia)) NEAR/5 (hemorrhag* or haemorrhag* or bleed*)) OR ICH): ti,ab,kw #17 #14 OR #15 OR #16 #18 #13 AND #17 #19 MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all tres #20 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all tres #21 MeSH descriptor: [Pain Management] explode all tres #22 MeSH descriptor: [Patient Care] explode all tres #23 MeSH descriptor: [Disease Management] explode all tres #24 MeSH descriptor: [Medication Therapy Management] explode all tres #25 (((anti NEAR coagulat*) OR anticoagulat* OR anti-coagulat*) NEAR/5 (resum* or recur* or reinitiat* or interrupt* or indicat* or treat* or therap* or manage*)): ti,ab,kw #26 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 #27 #18 AND #26 #28 MeSH descriptor: [Secondary Prevention] explode all tres #29 ((stroke* or ictus or CVA or TIA) and (prevent* or care* or manag*)): ti,ab,kw #30 (secondar* and (prevent* or care* or manag*)): ti,ab,kw #31 (((recurren* or previ* or histor* or suffer* or surviv*) and (stroke* or ictus* or TIA or CVA)) and (therap* or treatment*)): ti,ab,kw #32 #28 or #29 or #30 or #31 #33 #27 AND #32 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Jul 2020
CLINICAL TRIALS	Se realizó una búsqueda manual en la base de datos <i>ClinicalTrials.gov</i>. Se buscaron estudios que incluyeran términos como hemorragia, sangrado o HIC (hemorragia intracraneal) en prevención secundaria de ictus

NOTA: No se incluyen marcos o tablas EtD dada la ausencia de resultados sobre las mismas que permitan su síntesis.

4. Bibliografía

1. 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
2. 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.
3. 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.
4. 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
5. 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>
6. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher 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>
7. 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.

5. Anexos

Plantilla para registrar la priorización de preguntas clínicas para su actualización

Título de la GPC	Prevención secundaria ictus
Fecha de la última búsqueda bibliográfica	2007

Pregunta clínica nº 11 de la GPC caducada

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

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
A revisar	Referencias clave: Fibrilación Auricular: Bai <i>et al.</i> 2017 Foramen Oval: De la Rosa <i>et al.</i> 2018 Ictus criptogénicos: Ando <i>et al.</i> 2017 Tratamiento farmacológico: Informe de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2016 y el informe de AETSA del 2016 Características del tratamiento y diferencias de abordaje en el anciano: Bai <i>et al.</i> 2017	Se realizó la consulta a los coordinadores clínicos y miembros del grupo elaborador. El resultado sobre esta pregunta mostró consenso en cuanto a la importancia de abordarla, considerándola la primera incluso en orden, por su relevancia Además precisaron que la presencia de la fibrilación auricular era el origen de casi el 40% de los ictus, por lo que por volumen debía ir en primer lugar. Señalaron el auge en el estudio del tratamiento del foramen oval (De la Rosa <i>et al.</i> 2018) y la necesidad de abordar el tratamiento con nuevos anticoagulantes (ACOD)	Los expertos consultados coincidieron en abordar esta pregunta en primer lugar, ya que solo una de las subpoblaciones que aborda (fibrilación auricular) afecta a más de la mitad de los pacientes con ictus. Señalaron la relevancia clínica del foramen oval, por lo que se consideraba necesario su abordaje en segundo lugar Coincidieron en la enorme dimensión de esta pregunta, por lo que consideraban que en un año podrían responderse las 3 primeras preguntas como máximo. Señalaron que responder a esta primera pregunta supondría elaborar respuestas para 5 poblaciones diferentes (en función de la cardiopatía) y en cada una de ellas, evaluar 4 intervenciones mínimo, generando esta circunstancia en torno a 20 preguntas clínicas complejas También señalaron la necesidad de contar con un cardiólogo por la presencia de cardiopatías en esta pregunta	Se localizaron documentos publicados recientemente sobre el tratamiento farmacológico del ictus, con anticoagulantes o ACOD, (principalmente sobre dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) que modifica la evidencia incluida en la Guía ictus publicada en el año 2008. Además, se localizaron Guías específicas que abordaron el tratamiento de la fibrilación auricular, incluso analizando el manejo de subpoblaciones con características especiales como en los ancianos (Bai <i>et al.</i> 2017). Dada la magnitud de esta pregunta, se consideró la conveniencia de desglosarla haciendo hincapié en la importancia de la FA y el foramen oval

Pregunta clínica nº 16 de la GPC caducada

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

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
A revisar	Referencias clave: Adamek <i>et al.</i> 2016, Murthy <i>et al.</i> 2017; Geeganage <i>et al.</i> 2013, Hemphill <i>et al.</i> 2015	Los expertos que participan como elaboradores y coordinadores clínicos en la actualización de la Guía manifestaron la necesidad de elaborar recomendaciones sobre la actitud ante un paciente en tratamiento y que presenta hemorragia intracerebral. Nos trasladaron la propuesta de abordar esta pregunta como un RAND y árbol de decisión, ya que consideraron que se trataba de una situación similar a la sucedida en el proyecto que AETSA elaboró para artroscopia y cuyo resultado les pareció muy útil para los profesionales	Se identificó la guía europea de fibrilación auricular de 2016 (Adamek <i>et al.</i> 2016) como documento de referencia. Los expertos señalaron que este documento podría facilitar la localización de otras publicaciones y que consideraban que era escasa y de baja calidad, de ahí que nos sugirieran su abordaje con metodología de consenso. En la reunión presencial se acordó que el equipo metodológico exploraría el tema para exponerlo en la elaboración del protocolo de esta pregunta, así mismo se identificó como área para incluir en un apartado de discusión y de lagunas de conocimiento con necesidades de investigación	Se localizaron publicaciones que mostraron áreas de incertidumbre (Murthy <i>et al.</i> 2017; Geeganage <i>et al.</i> 2013) en el manejo de estos pacientes. Además se localizaron referencias que trataban sobre el manejo de pacientes con hemorragia y tratamiento anticoagulante, identificando las pautas para corregir el INR (Hemphill <i>et al.</i> 2015). Los expertos coincidieron con el análisis bibliométrico realizado en la escasez de estudios de calidad y la relevante necesidad de los profesionales de disponer de recomendaciones para evitar la variabilidad existente en la práctica actual

Pregunta clínica nº 14 de la GPC caducada

- En la Guía ictus publicada en el año 2008, la pregunta 14 se desglosó en tres cuestiones, que se detallan a continuación: En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio de origen no cardioembólico, ¿el tratamiento antitrombótico reduce el riesgo de nuevos episodios? ¿Las combinaciones de dos tratamientos antiagregantes ofrecen un beneficio adicional respecto al tratamiento con un solo antiagregante? ¿El tratamiento con anticoagulantes se ha mostrado superior al tratamiento con antiagregantes?

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
A revisar	Referencias clave: Tratamientos con ticlopidina y cilostazol: Wang <i>et al.</i> 2015 AHA/ASA 2014, Tan <i>et al.</i> 2015, Wang <i>et al.</i> 2016 Ictus criptogénico: Ando <i>et al.</i> 2017	Los expertos identificaron áreas de incertidumbre relacionadas con el tratamiento farmacológico con prasugrel Destacaron el estudio SOCRATES como documento de relevancia relacionado con esta pregunta Se localizó una publicación con nuevas recomendaciones (AHA/ASA 2014) y ensayos clínicos que investigaron la terapia con dos fármacos (aspirina más clopidogrel) en fase precoz, así como terapia con tres fármacos (Hong KS <i>et al.</i> 2016, Niu <i>et al.</i> 2016, TARDIS TRIAL 2015) Se señaló la posibilidad de incluir en esta pregunta la valoración de una subpoblación (ictus criptogénicos), en los cuales se ha observado un alto porcentaje de causa cardioembólica e incertidumbre en el abordaje de los pacientes con ictus de causa desconocida	Se localizaron publicaciones con nuevas recomendaciones sobre tratamientos con ticlopidina y cilostazol (Wang <i>et al.</i> 2015 AHA/ASA 2014, Tan <i>et al.</i> 2015, Wang <i>et al.</i> 2016) Los expertos clínicos pusieron de manifiesto la necesidad de abordar el tratamiento de los ictus criptogénicos, por su incursión en la etiología del ictus y el volumen de publicaciones aparecidas en los últimos años (Ando <i>et al.</i> 2017). De las 3 preguntas incluidas en la pregunta 14 de la Guía 2008, se consideró de menos relevancia la pregunta 14.1, por tener un contenido descriptivo. Por este motivo se consideró su abordaje al final de la guía, junto con la pregunta número 4 de la Guía ictus 2008	Se localizaron publicaciones con nuevas recomendaciones sobre tratamientos farmacológicos, los expertos clínicos identificaron áreas de incertidumbre y de interés por los profesionales en relación con esta pregunta Se identificó la necesidad de incluir en esta pregunta la valoración de una subpoblación concreta (ictus criptogénicos). En estos pacientes se ha observado un alto porcentaje de complicaciones de causa cardioembólica, presentando incertidumbre su abordaje; son los denominados pacientes con ictus de causa desconocida

Pregunta clínica nº 12 y 13 de la GPC caducada

- **Pregunta:** En pacientes con estenosis de la arteria carótida y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿la endarterectomía carotídea frente a las técnicas endovasculares reduce el riesgo de nuevos episodios? ¿El tratamiento antitrombótico (antiagregante/ anticoagulante) tras la intervención ofrece beneficios adicionales?

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
A revisar	Referencia clave: Guía AHA/ASA para la prevención de ictus en pacientes con ictus y AIT, publicada en 2014, Kakkos <i>et al.</i> 2017, Diao <i>et al.</i> 2016 Adamek <i>et al.</i> 2016	Los expertos coincidieron en la variabilidad en la indicación de la endarterectomía, así como la indicación de tratamiento farmacológico tras su realización. Coincidieron en la necesidad de actualizar la pregunta aunque señalaron que las anteriores preguntas mostraban mayor relevancia para los profesionales. Los expertos manifestaron la necesidad de considerar algunos estudios publicados con posterioridad a la Guía Ictus 2008 como el estudio FASTER Y CHANCE	Se identificó una subpoblación con necesidades de abordaje, los pacientes con cuadros estenóticos intracraneales y extracraneales (ictus no cardioembólicos). Los expertos clínicos señalaron la posibilidad de ampliar la pregunta 12 de la Guía ictus 2008, detallándose estos cuadros y poder así evaluar su manejo	Se localizaron documentos con nuevas recomendaciones sobre el uso de técnicas endovasculares (Guía AHA/ASA para la prevención de ictus en pacientes con ictus y AIT, publicada en 2014, Kakkos <i>et al.</i> 2017, Diao <i>et al.</i> 2016) En relación con la indicación de tratamiento antitrombótico tras la intervención, se localizó una revisión narrativa publicada en 2016 (Adamek <i>et al.</i> 2016), con ausencia de metodología para sintetizar los resultados. A pesar de las limitaciones metodológicas, este documento parece mostrar la controversia que actualmente existe sobre el tratamiento antitrombótico desde la perspectiva del balance beneficio riesgo. Además, incorpora la información de diferentes ensayos clínicos como el estudio FASTER (Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence), el estudio CHANCE (from China) y el estudio POINT (Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke) Tanto por las nuevas publicaciones como por la controversia, esta pregunta sería candidata a evaluarse

Pregunta clínica nº 4 de la GPC caducada

- ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial?

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
A revisar	Referencia clave: la Guía AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) 2017 sobre hipertensión elaborada por Whelton <i>et al.</i> 2017	Se realizó la consulta a los coordinadores clínicos y miembros del grupo elaborador. Coincidieron en proponer esta pregunta como candidata a revisar en última opción. Si no fuera posible su abordaje por problemas de tiempo o falta de bibliografía, se considerará más apropiada su introducción en el apartado discusión y lagunas de conocimiento. La principal limitación que identificaron fue que a partir de la publicación de la Guía AHA/ASA en diciembre del 2017, los profesionales habían generado un intenso debate. La guía propone reducir el umbral considerado como patológico por mayor riesgo vascular, no siendo admitido por un gran número de expertos (fundamentalmente por el aumento en el porcentaje de pacientes con indicación de tratamiento antihipertensivo)	Dado el momento de debate existente sobre las cifras idóneas de tensión arterial y su repercusión en el riesgo cardiovascular, se consideró más adecuado dejar esta pregunta en último lugar para su abordaje en la actualización. Señalaron que el mayor debate se centraba en las cifras para la prevención primaria y no en la prevención secundaria, sin embargo, aceptar las modificaciones podría abrir un debate posterior en las cifras propuestas para el control de la tensión arterial como prevención secundaria. Por este motivo de priorizó en último lugar	Se detectó incertidumbre respecto a las cifras de TA recomendadas para comenzar el tratamiento y posibles efectos secundarios en pacientes determinados. Sin embargo, dado el momento de debate entre los expertos se consideró apropiado realizar su abordaje al finalizar la actualización, con el objetivo de poder contar con el resultado del debate originado en las publicaciones científicas y entre los expertos en el tema

Preguntas clínicas con menos necesidad de priorización

Pregunta clínica nº 15 de la GPC caducada

- En pacientes con trombosis de venas cerebrales, ¿el tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de nuevos episodios?

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
Vigente y menor necesidad de actualizar	Referencias clave: Guía Europea para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trombosis de venas cerebrales (Ferro <i>et al.</i> 2017)	Los coordinadores y expertos miembros del grupo elaborador mostraron consenso y señalaron en las reuniones presenciales del 29 de noviembre del 2017 y del 17 de enero de 2018, que esta recomendación podría considerarse de menor prioridad	Además de presentar escasa novedad, los expertos clínicos consideraron que se abordaba una subpoblación de pacientes muy específica y que afectaba a un escaso número de pacientes por lo que la actualización de las preguntas anteriores podría beneficiar a una mayor población	La Guía de ictus elaborada en 2008 mostró que el tratamiento anticoagulante (inicialmente con heparina y posteriormente con anticoagulantes orales) podría ser beneficioso aunque la evidencia localizada parece ser limitada. En la búsqueda bibliográfica para la valoración de cada pregunta se ha identificado la Guía Europea para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trombosis de venas cerebrales (Ferro <i>et al.</i> 2017), en ella se identifican recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico con antitrombóticos similares a las realizadas previamente En la reunión presencial realizada entre coordinadores y la reunión presencial del grupo completo mostraron consenso en considerar que esta recomendación podría considerarse vigente y que al tratarse de una subpoblación, presentaría menor prioridad

Preguntas clínica nº 5, 6 y 7 de la GPC caducada

- **Pregunta clínica 5. En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿el tratamiento hipolipemiante reduce el riesgo de nuevos episodios?**
- **Pregunta clínica 6. ¿Cuáles son las dosis óptimas del tratamiento hipolipemiante?**
- **Pregunta número 7. ¿Cuáles son las cifras objetivo de lípidos en sangre?**

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
Vigente y menor necesidad de actualizar	Referencia clave: Guía Lípidos 2017 elaborada por OSTEBA que aborda el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular	Los expertos consideraron que las recomendaciones de la Guía de Lípidos estaban vigentes y actualizadas, por lo que no consideraron necesaria su evaluación en este momento. Señalaron que la incertidumbre se centraba en la evaluación de nuevos hipolipemiantes, ya que consideraron más necesaria y relevante, la incorporación de la pregunta número 7 (en pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿el tratamiento con los nuevos hipolipemiantes reduce el riesgo de nuevos episodios?)	No se consideró relevante explorar la disminución del riesgo con el tratamiento de hipolipemiantes (salvo los nuevos), así como las dosis o las cifras de lípidos en sangre. Consideraron que había bastante consenso en estos aspectos y que los profesionales podrían utilizar como referencia el documento publicado por Osteba. Señalaron que en algunos subgrupos podrían evaluarse las cifras objetivo de lípidos en sangre. Señalaron que preveían un aumento de publicaciones que el tema era reciente y sería aconsejable no priorizar esta pregunta en este momento	En la Guía Lípidos 2017 se incluye la evaluación de simvastatina y atorvastatina. La guía señala que ambas son eficaces de forma significativa en reducir eventos cardiovasculares totales, eventos coronarios totales, ACV totales y procesos de revascularización, por lo que no parece presentar prioridad para su actualización. Los expertos consideraron estas recomendaciones vigentes por estar actualizadas, por lo que no consideraron necesaria su evaluación en este momento

Pregunta clínica nº 8 de la GPC caducada

- En las mujeres postmenopáusicas y con antecedentes de un episodio de ictus, ¿la terapia hormonal reduce el riesgo de nuevos episodios?

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
Vigente y menor necesidad de actualizar	Referencia clave: no se localizaron nuevas referencias que pudieran ser claves o relevantes para la actualización de la pregunta clínica	Los expertos consideraron que esta pregunta presentaba menor interés para los profesionales. Además no identificaron áreas de incertidumbre	La bibliografía localizada fueron series de casos, no se localizó ninguna referencia bibliográfica reseñable	La pregunta 8 presentó un nivel de evidencia A en la Guía ictus 2008, por lo que las publicaciones posteriores, no mejorarían la robustez de la evidencia y no parecieron modificar sus conclusiones, por lo que no sería prioritaria su evaluación. Los expertos consultados no consideraron que la actualización de la pregunta fuera de interés y relevancia

Preguntas nº 9 y 10 de la GPC caducada

- **Pregunta número 9.** En pacientes con trombofilias congénitas o adquiridas que han sufrido un episodio de ictus, ¿el tratamiento antitrombótico reduce el riesgo de nuevos episodios?
- **Pregunta número 10.** En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus e hiperhomocisteinemia, ¿los complejos vitamínicos reducen el riesgo de nuevos episodios?

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
Vigente y menor necesidad de actualizar	Referencia clave: no se localizaron nuevas referencias que pudieran ser claves o relevantes para la actualización de la pregunta clínica	Los expertos consideraron que estas preguntas presentaban menor interés para los profesionales. Además no identificaron áreas de incertidumbre	La bibliografía localizada fueron series de casos, no se localizó ninguna referencia bibliográfica reseñable	Ambas preguntas presentaron un nivel de evidencia B, los estudios localizados con fecha de publicación posterior no aportarían una mayor robustez a la evidencia y no pareció modificarla por lo que no sería prioritaria su evaluación. Los expertos consultados no consideraron que la actualización de las preguntas fuera de interés y relevancia

Preguntas clínicas vigentes

Pregunta clínica nº 2 de la GPC caducada

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿las intervenciones sobre los estilos de vida reducen el riesgo de nuevos episodios?

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
Vigente	Referencia clave: GPC AHA/ASA publicada en 2014	Los expertos clínicos identificaron como documento relevante la referencia localizada en la búsqueda bibliográfica. La consideraron vigente para las intervenciones sobre estilos de vida		La GPC AHA /ASA 2014, publicada con posterioridad a la Guía Ictus 2008 (y considerada vigente) mantiene las mismas recomendaciones que las establecidas en la Guía Ictus 2008. Además las recomendaciones realizadas en la Guía Ictus 2008 proceden de estudios de calidad elevada (1 SIGN, 1 ++), por lo que la identificación de literatura posterior, no modificaría el grado de confianza o la calidad de la evidencia que apoya esta recomendación. Por estos motivos, se considera vigente y sin necesidades de priorización mayor

Pregunta clínica nº 3 de la GPC caducada

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de nuevos episodios?

Clasificación de la pregunta	Búsqueda bibliográfica	Consulta a elaboradores y expertos	Otras consideraciones	Justificación breve de la decisión final
Vigente	Referencia clave: GPC AHA/ASA publicada por Kernan <i>et al.</i> en 2014	Los expertos clínicos identificaron como documento relevante la referencia localizada en la búsqueda bibliográfica. Esta referencia recoge las recomendaciones de las sociedades American Heart Association y American Stroke Association. Consideraron vigentes las intervenciones sobre estilos de vida		La GPC AHA /ASA 2014), publicada con posterioridad a la Guía Ictus 2008 (y consideradas vigentes) mantiene las mismas recomendaciones que las establecidas en la Guía Ictus 2008. Además las recomendaciones realizadas en la Guía Ictus 2008 proceden de estudios de calidad elevada (1 SIGN, 1 ++), por lo que la identificación de literatura posterior, no modificaría el grado de confianza o la calidad de la evidencia que apoya esta recomendación. Por estos motivos, se considera vigente y sin necesidades de priorización mayor

Nuevas preguntas clínicas

Pregunta clínica nueva (pregunta clínica nº 7)

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿el tratamiento con los nuevos hipolipemiantes reduce el riesgo de nuevos episodios?

Justificación breve de la necesidad de formular la pregunta

Se detectó la presencia de áreas de incertidumbre en el tratamiento con nuevos hipolipemiantes debido a la existencia de publicaciones y fármacos recientes no incluidos en la Guía sobre lípidos 2017 elaborada por Osteba (búsqueda bibliográfica finalizada en el año 2013 y alertas bibliográficas finalizadas en 2014). Los expertos señalaron el posible cambio de paradigma respecto al tratamiento de los pacientes con hiperlipemia, por lo que se consideró relevante su inclusión o descripción en la actualización de la Guía. Además, se planteó que sería necesario identificar la eficacia/efectividad/seguridad de los nuevos hipolipemiantes (evolocumab, alirocumab) y si mostraban eficacia y efectividad, evaluar el momento más adecuado de inicio del tratamiento (pacientes diana), así como los criterios de retirada o reducción de dosis y los niveles de LDL recomendados en los pacientes

A pesar de incluirse en esta tabla como pregunta clínica número 7, tras analizar las referencias publicadas con detalle, se optó por no priorizar esta pregunta y discutir su factibilidad en futuras actualizaciones

Preguntas clínicas retiradas

Pregunta clínica nº 1 de la GPC caducada

- ¿Cuál es el riesgo de sufrir un ictus en personas que ya han sufrido un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio?

Justificación breve	
	Esta pregunta es de tipo descriptivo y su recomendación procede de estudios observacionales, la búsqueda preliminar facilitaría estudios similares, por lo que no se espera mejorar la robustez de la evidencia. No se han identificado estudios posteriores que invaliden las recomendaciones de la Guía 2008. Se propone incorporar la información localizada sobre el riesgo de recurrencia en el apartado de introducción. Existe consenso en el grupo elaborador de la guía

Estrategia de búsqueda bibliográfica realizada para la priorización

Se realizó la búsqueda bibliográfica en MedLine, Embase, Clearinghouse, Epistemonikos, NICE, CADTH, GuíaSalud, Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Health Evidence hasta noviembre del 2017. Su objetivo fue localizar guías de práctica clínica generales. Para cada pregunta se realizaron búsquedas más específicas con términos libres que complementarían los resultados obtenidos en la búsqueda general. A continuación, como ejemplo, se muestra la estrategia elaborada para MedLine:

Database: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to August Week 3 2017>, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <August 29, 2017>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <August 29, 2017>

Search Strategy:

1. exp guideline/ or Health Planning Guidelines/ or consensus/ or exp consensus development conference/ or exp Guidelines as Topic/ (167366)
2. (GUIDELINE or PRACTICE-GUIDELINE or Consensus-Development-Conference).pt. (31366)
3. (rand method or rand near method or modified delphi or (guideline? or consensus)).ti. (68161)
4. or/1-3 (187843)
5. stroke/ or stroke,lacunar/ (76628)
6. brain ischemia/ or brain infarction/ or brain stem infarctions/ or cerebral infarction/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia, brain/ or ischemic attack, transient/ (63363)
7. (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*).ti,ab. (172985)
8. ((brain? or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) adj3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)).ti,ab. (36266)
9. ((cerebro adj vasc*) or (brain adj2 vasc*)).ti,ab. (2206)
10. infarction, anterior cerebral artery/ (221)
11. or/5-10 (227241)
12. ("25535808" or "24788967").ui. (2)
13. preventive health services/ or secondary prevention/ (24907)
14. pc.fs. (823170)
15. (prevent* or care* or manag*).ti,ab. (2476168)
16. 13 or 14 or 15 (2965506)
17. 11 and 16 (71425)

18. 4 and 17 (2976)
19. limit 18 to yr="2011 -Current" (1415)
20. (surviv* and (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. (39150)
21. ((after or follow* or post or later or next) adj4 (stroke* or TIA or CVA or ischemic* or ischaemic* or infarct* or cerebrovasc* or attack*)).ti,ab. (80326)
22. 20 or 21 (109027)
23. 11 and 22 (55462)
24. 4 and 16 and 23 (411)
25. limit 24 to yr="2011 -Current" (199)
26. 12 and 25 (2)
27. 19 not 25 (1216)
28. from 25 keep 1-199 (199)

Bibliografía utilizada en la priorización de preguntas clínicas

- Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB *et al.* Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008 May;39(5):1647-52. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.189063. Epub 2008 Mar 5. Erratum in: *Stroke*. 2010;41:e455. PubMed PMID: 18322260; PubMed Central PMCID: PMC4198335.
- Adamek. Pharmacology applied to geriatric medicine: Controversies in antiplatelet therapy in the secondary prevention of stroke. *European Geriatric Medicine*. 2016: 65–9.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia [Internet]. Madrid: AEMPS; 20 jun 2016 (citado 23 nov 2017). 5p. PT-IDARUCIZUMAB/V1/20062016. URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idarucizumab-Praxbind-anticoagulantes-orales.pdf>
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Edoxabán en la prevención de ictus y eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: Eficacia y Seguridad [Internet]. Sevilla: AETSA; oct 2016 (citado 23 nov 2017). 25p. (Síntesis de evidencia: medicamentos). URL: <http://www.aetsa.org/publicacion/edoxaban-en-la-prevencion-de-ictus-y-eventos-tromboembolicos-en-pacientes-con-fibrilacion-auricular-no-valvular/>
- Ando T, Holmes AA, Pahuja M, Javed A, Briasoulis A, Telila T, Takagi H, Schreiber T, Afonso L, Grines CL, Bangalore S. Meta-Analysis Comparing Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy to Prevent Recurrent Cryptogenic Stroke. *Am J Cardiol*. 2017 Dec 11. pii: S0002-9149(17)31862-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.11.037. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29306484
- Bai Y, Guo SD, Deng H, Shantsila A, Fauchier L, Ma CS, *et al.* Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing*. 2017;1-9. doi: 10.1093/ageing/afx103. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28985259.
- De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 9. doi: 10.7326/M17-3033. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29310133.
- Diao Z, Jia G, Wu W, Wang C. Carotid endarterectomy versus carotid angioplasty for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11:142. doi: 10.1186/s13019-016-0532-x. Review. PubMed PMID: 27608767; PubMed Central PMCID: PMC5017049.

- Ferro JM, Boussier MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24:1203-13. doi: 10.1111/ene.13381. Epub 2017 Aug 20. PubMed PMID: 28833980.
- Geeganage CM, Sprigg N, Bath MW, Bath PM. Balance of symptomatic pulmonary embolism and symptomatic intracerebral hemorrhage with low-dose anticoagulation in recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:1018-27. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.005. Epub 2012 Apr 17. Review. PubMed PMID: 22516428.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBA; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
- 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.
- He F, Xia C, Zhang JH, Li XQ, Zhou ZH, Li FP, *et al*. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2015 Jan;22(1):83-6. doi: 10.1016/j.jocn.2014.05.038. Epub 2014 Sep 10. PubMed PMID: 25212871.
- 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*. 2016;47:2323-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012293. Epub 2016 Jul 14. PubMed PMID: 27418597
- 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*. 2015;46:2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069. Epub 2015 May 28. PubMed PMID: 26022637.
- Kakkos SK, Kakisis I, Tsolakis IA, Geroulakos G. Endarterectomy achieves lower stroke and death rates compared with stenting in patients with asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2017;66:607-617. doi: 10.1016/j.jvs.2017.04.053. Review. PubMed PMID: 28735954.
- 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*. 2014;45:2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.

- 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*. 2017;48:1594-600. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016327. Epub 2017 Apr 17. Review. PubMed PMID: 28416626.
- Niu PP, Guo ZN, Jin H, Xing YQ, Yang Y. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Mar 17;6(3):e009013. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009013. Review. PubMed PMID: 26988347; PubMed Central PMCID: PMC4800132.
- Perry LA, Berge E, Bowditch J, Forfang E, Rønning OM, Hankey GJ, *et al.* Antithrombotic treatment after stroke due to intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD012144. DOI: 10.1002/14651858.CD012144.pub2.
- Sterne JAC, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, *et al.* Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017; 21(9).
- Tan L, Margaret B, Zhang JH, Hu R, Yin Y, Cao L, *et al.* Efficacy and Safety of Cilostazol Therapy in Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:930-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.002. Epub 2015 Mar 21. PubMed PMID: 25804574.
- TARDIS Trial Investigators, Krishnan K, Beridze M, Christensen H, Dineen R, Duley L, Heptinstall S, James M, Markus HS, Pocock S, Ranta A, Robinson T, Nikola N, Venables G, Bath P. Safety and efficacy of intensive vs. guideline antiplatelet therapy in high-risk patients with recent ischemic stroke or transient ischemic attack: rationale and design of the Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke (TARDIS) trial (ISRCTN47823388). *Int J Stroke*. 2015;10:1159-65. doi: 10.1111/ijss.12538. Epub 2015 Jun 16. PubMed PMID: 26079743; PubMed Central PMCID: PMC4855643. <http://www.tardistrial.org/>
- Toso V. Recommendations for the use of new oral anticoagulants (NOACs) after TIA or stroke caused by atrial fibrillation (AF), after a consensus conference among Italian neurologists (the Venice group). *Neurol Sci*. 2014; 35:723-7. doi: 10.1007/s10072-013-1590-7. Epub 2013 Dec 10. PubMed PMID: 24322948.
- Wang Y, Liu M, Pu C. 2014 Chinese guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Int J Stroke*. 2017;12:302-320. doi: 10.1177/1747493017694391. Epub 2017 Mar 6. PubMed PMID: 28381199.
- Wang W, Zhang L, Liu W, Zhu Q, Lan Q, Zhao J. Antiplatelet Agents for the secondary Prevention of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Network Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 May;25(5):1081-1089. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.026. Epub 2016 Feb 5. Review. PubMed PMID: 26856461.
- Wang Z, Xu C, Wang P, Wang Y, Xin H. Combined clopidogrel-aspirin treatment for high risk TIA or minor stroke does not increase cerebral microbleeds. *Neurol Res*. 2015 Nov;37(11):993-7. doi: 10.1179/1743132815Y.0000000087. Epub 2015 Aug 27. PubMed PMID: 26391570

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension



MINISTERIO
DE SANIDAD