

RECOMENDACIÓN T4

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Ataque cerebrovascular - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con ataque cerebrovascular (ACV) isquémico con fibrilación auricular ¿Se debe usar anticoagulantes directos en comparación a usar antagonistas vitamina K?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con ataque cerebrovascular (ACV) isquémico con fibrilación auricular.

Intervención: Anticoagulantes directos.

Comparación: Antagonistas vitamina K.

Desenlace (outcome): Mortalidad, ataque cerebrovascular u otro evento embólico, sangrado mayor y hemorragia intracraneal.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de "Stroke". Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe "Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables" en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 8 revisiones sistemáticas que incluyen 6 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”², en el siguiente enlace: [Anticoagulantes orales directos para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular.](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

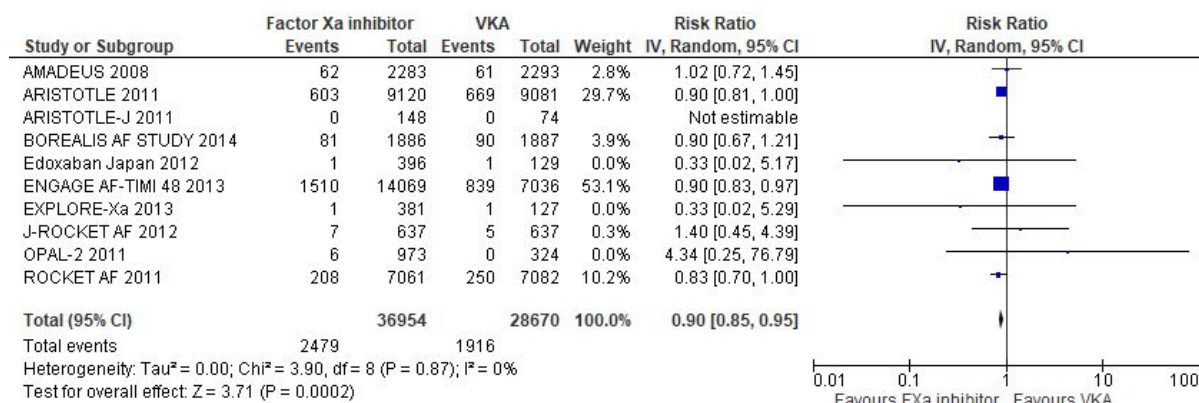
Revisión Sistemática	8 [1-8]
Estudios primarios	6 [9-14]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, decidiendo excluir un ensayo ya que corresponde a idraparinux, que si bien es un inhibidor del factor Xa, se considera una categoría diferente [10]. Finalmente, se identificó una revisión sistemática [6] que incluye la mayoría de los ensayos aleatorizados relevantes [9, 11-12, 14], por lo que se decidió rehacer el metanálisis a partir de esa revisión, agregando un estudio faltante [13]. En los desenlaces de ataque cerebrovascular u otro evento embólico, y sangrado digestivo mayor se utilizó evidencia proveniente de la población de interés (con accidente cerebrovascular previo). En cambio los desenlaces mortalidad y hemorragia intracraneal no estaban reportados para la población específica por lo que se decidió informar la tabla utilizando evidencia proveniente de una población más amplia (independiente si tuvo o no accidente cerebrovascular previo), pero disminuyendo un nivel de certeza de evidencia por indirecto.

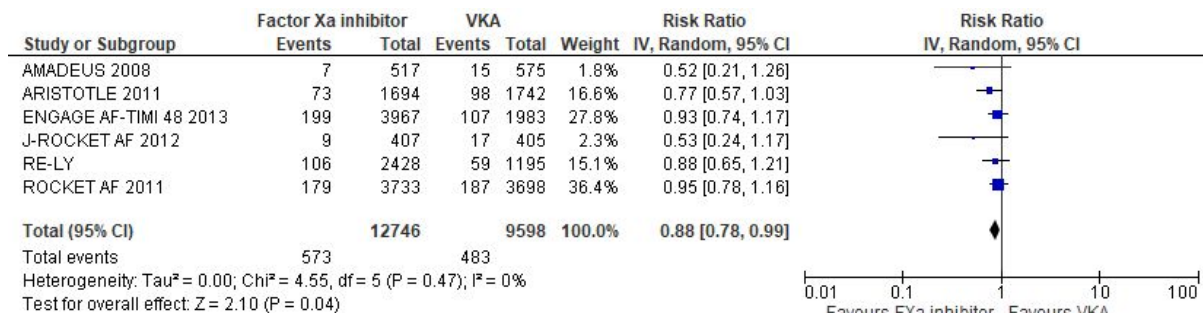
Metanálisis

Mortalidad

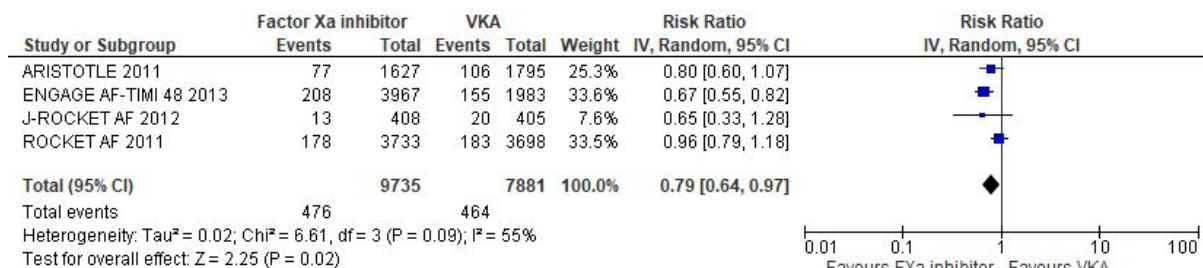


² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Ataque cerebrovascular u otro evento embólico



Sangrado digestivo mayor



Hemorragia intracraneal

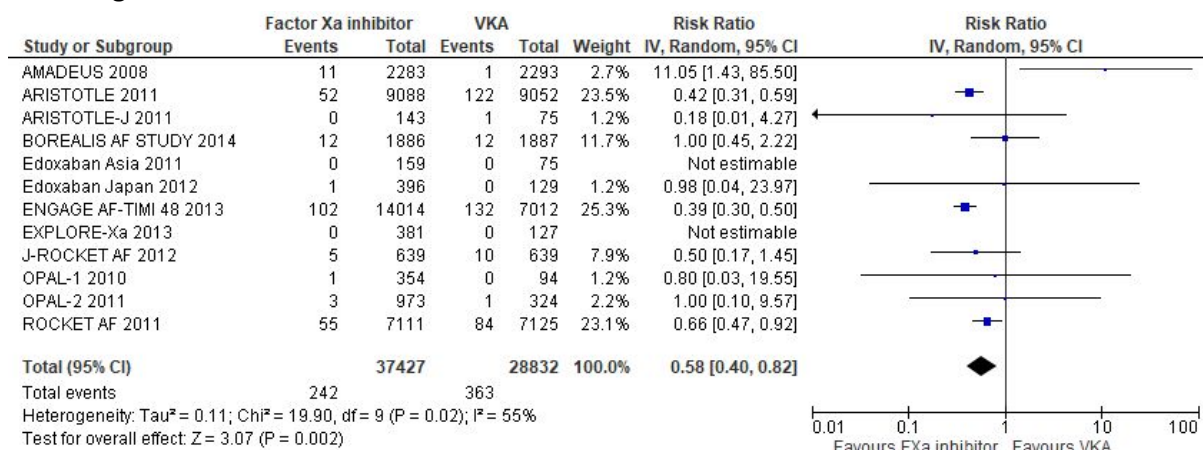






Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ANTICOAGULANTES DIRECTOS COMPARADO ANTAGONISTAS VITAMINA K EN PERSONAS CON ATAQUE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO CON FIBRILACIÓN AURICULAR.						
Población	Personas con ataque cerebrovascular isquémico con fibrilación auricular.					
Intervención	Anticoagulantes directos (DOAC).					
Comparación	Antagonistas vitamina K.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Antagonistas vitamina K	DOAC	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,90 (0,85 a 0,95) -- 10 ensayos en una revisión sistemática [6] / 5624 personas	67 por 1000	60 por 1000	Diferencia: 7 menos (3 a 10 menos)	 Baja	Anticoagulantes directos comparado con antagonistas de vitamina K podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Ataque cerebrovascular u otro evento embólico	RR 0,88 (0,78 a 0,99) -- 6 ensayos/ 35742 personas[9-14]	50 por 1000	44 por 1000	Diferencia: 6 menos (2 a 11 menos)	 Moderada	Anticoagulantes directos comparado con antagonistas de vitamina K probablemente disminuye el riesgo de ataque cerebrovascular u otro evento embólico.
Sangrado digestivo mayor	RR 0,79 (0,64 a 0,97) -- 4 ensayos/ 17616 personas[9, 11, 12, 14]	59 por 1000	47 por 1000	Diferencia: 12 menos (2 a 21 menos)	 Moderada	Anticoagulantes directos comparado con antagonistas de vitamina K probablemente disminuye el riesgo de sangrado mayor.
Hemorragia intracraneal	RR 0,58 (0,40 a 0,82) -- 12 ensayos en una revisión sistemática [6] / 66259 personas	13 por 1000	7 por 1000	Diferencia: 6 menos (2 a 8 menos)	 Muy baja	Anticoagulantes directos comparado con antagonistas de vitamina K podría disminuir la hemorragia intracraneal. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo CON antagonistas vitamina K** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON anticoagulantes directos** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**Seguimiento promedio entre 1 a 2 años.

***Sangrado mayor definido por ISTH-criteria.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecto ya que los resultados provienen de una población más amplia y no solo pacientes con accidente cerebrovascular previo.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que diferentes ensayos presentan diferentes conclusiones (12 de 55%).

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Katsanos AH, Mavridis D, Parissis J, Deftereos S, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Chondrogianni M, Safouris A, Filippatou A, Voumvourakis K, Triantafyllou N, Ellul J, Karapanayiotides T, Giannopoulos S, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Novel oral anticoagulants for the secondary prevention of cerebral ischemia: a network meta-analysis. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2016;9(5):359-68.
2. Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S, Mukherjee D. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PloS one*. 2013;8(10):e77694.
3. Lega JC, Bertolotti L, Gremillet C, Chapelle C, Mismetti P, Cucherat M, Vital-Durand D, Laporte S, Meta-Embol Group. Consistency of safety and efficacy of new oral anticoagulants across subgroups of patients with atrial fibrillation. *PloS one*. 2014;9(3):e91398.
4. Lane DA, Raichand S, Moore D, Connock M, Fry-Smith A, Fitzmaurice DA, Steering Committee. Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2013;17(30):1-188.
5. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*. 2013;2013:640723.
6. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;3:CD008980.
7. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012;345:e7097.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
9. ARISTOTLE. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermsillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92.
10. Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, Crijns H, Davidson BL, Halperin J, Hankey G, Levy S, Pengo V, Prandoni P, Prins MH, Tomkowski W, Torp-Pedersen C, Thorp-Pedersen C, Wyse DG. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371(9609):315-21.
11. ENGAGE AF-TIMI 48. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi

- M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013;369(22):2093-104.
12. J-ROCKET AF. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura SI, Uchiyama S, Goto S, J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circulation Journal*. 2012;76(9):2104-11.
 13. RE-LY. Flaker G, Ezekowitz M, Yusuf S, Wallentin L, Noack H, Brueckmann M, Reilly P, Hohnloser SH, Connolly S. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(9):854-5.
 14. ROCKET AF. Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, White HD, Nessel CC, Piccini JP, Patel MR, Berkowitz SD, Becker RC, Halperin JL, Singer DE, Califf RM, Fox KA, Breithardt G, Hacke W. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2013;158(12):861-8.