

# Tratamiento antitrombótico en prevención secundaria de ictus

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

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

En el caso concreto de la subpregunta propuesta sobre dabigatrán se analizaron dos dosis al haber sido priorizado así por el GEG. A continuación se incluyen aquellas comparaciones propuestas sobre las que se han identificado publicaciones y ha sido posible realizar la síntesis de resultados.

## Pregunta clínica nº 1

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

Esta pregunta se dividió en cinco subpreguntas en función de los anticoagulantes localizados en la literatura con los criterios de inclusión propuestos: apixabán, edoxabán, dabigatrán (una subpregunta por cada una de las dos dosis identificadas) y rivaroxabán. La estructura de estas subpreguntas siguió la estructura propuesta por GRADE Pro Software<sup>19</sup>.

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

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

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

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

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

## Subpregunta 1.1.

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

### Recomendación

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

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

### Justificación

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

El GEG consideró que los beneficios de los dos desenlaces o variables con mayor relevancia fueron la reducción en la aparición de nuevos ictus (efecto deseable) y de hemorragias graves (efecto indeseable). El GEG consideró significativa la reducción de ictus en los pacientes tratados con apixabán frente a los pacientes tratados con warfarina (16 ictus menos por 1000, 29 % de reducción relativa). En la variable hemorragias graves, el GEG consideró que el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con apixabán fue menor que en los pacientes tratados con warfarina (16 hemorragias menos por 1000, 27 % de reducción relativa). Estas consideraciones motivaron la elaboración de la recomendación a favor de la intervención para apixabán (recomendación débil).

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

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

### Justificación detallada

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

#### **I. Calidad de la evidencia (certeza)**

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

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

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

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

## **III. Balance de los efectos deseables e indeseables**

### **a) Magnitud de los efectos**

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

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

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

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

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

### **b) Balance de los efectos**

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

El desenlace nuevo ictus se consideró favorable a la intervención ya que el

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

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

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

#### **IV. Uso de recursos y costes**

Se localizó una revisión sistemática de literatura sobre la eficiencia económica de apixabán en la prevención de fibrilación auricular no valvular donde se incluyeron 26 trabajos en los que en siete se comparaba con warfarina/acenocumarol, en 14 trabajos se evaluaba frente a warfarina u otros ACOD, frente a aspirina en dos trabajos y frente aspirina/warfarina en tres trabajos<sup>25</sup>. En los resultados de los trabajos desarrollados en Europa el rango de la ratio coste-efectividad incremental varió entre 5 607 € por AVAC ganado hasta 57 245 € por AVAC ganado.

Se localizó una publicación comparando apixabán frente a acenocumarol en el entorno del Sistema Nacional de Salud en España basándose en datos del ensayo ARISTOTLE y asumiendo la equivalencia terapéutica entre warfarina y acenocumarol donde se ofrecieron resultados de 12 825 € por AVAC desde la perspectiva de Sistema Nacional de Salud y 9 412 bajo la perspectiva social<sup>26</sup>.

También se localizó una publicación en el entorno del Sistema Nacional de Salud en España basándose en los datos clínicos del ensayo AVERROES donde se presentaron resultados que indicaron que apixabán fue coste-efectivo frente a ácido acetilsalicílico en prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular con contraindicación de antivitamina K, si bien esta comparación se excluyó de la guía tras su valoración por considerarse infrecuente en la práctica clínica<sup>27</sup>.

#### **V. Aceptabilidad**

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

#### **VI. Factibilidad**

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

## VII. Equidad

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

## De la evidencia a la recomendación

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

### a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** *sí*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** la FA representa un problema global, al afectar al 1 – 2 % de la población, siendo la prevalencia en la población española del 8,5 % entre las personas mayores de 60 años<sup>28</sup>. La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente entre la población mundial y presentan hasta 5 veces más riesgo de sufrir un ictus isquémico cuando se compara con el riesgo de la población general<sup>20</sup>. En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó en el año 2018 1 526 340 estancias hospitalarias y 26 420 defunciones (11 435 en hombres y 14 985 en mujeres), con una tasa de morbilidad hospitalaria de 236 / 100 000 habitantes y una tasa de mortalidad de 59,76 /100 000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 20/10/2020). Teniendo en cuenta estos datos, el problema se consideró una prioridad. Sobre todo por el alto riesgo de recurrencia y la elevada tasa de mortalidad y morbilidad en los pacientes con FA y antecedentes de ictus<sup>29</sup>.
- **Consideraciones adicionales:** todos los miembros del GEG consideraron el ictus como un problema sanitario prioritario, algunos miembros hicieron hincapié en la carga de la enfermedad y la discapacidad potencial en los pacientes.

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación<sup>29-31</sup>:** en el desenlace o variable nuevo ictus se favoreció la intervención con apixabán (el estimador del efecto está a favor y el IC no incluyó valores nulos). Se observaron los siguientes valores: efectos absolutos (diferencia de riesgo) de 16 casos menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 27 menos a 1 menos) y HR de 0,71 (IC del 95 % de 0,52 a 0,98).

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

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

En el desenlace o variable mortalidad por cualquier causa, se observaron 9 menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 25 menos a 10 más) como efecto

absoluto (diferencia de riesgo) y un HR de 0,89 (con un IC del 95 % de 0,70 a 1,12).

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

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

El GEG destacó la dificultad para clasificar algunas variables o desenlaces entre efectos adversos y deseables. Por ejemplo, la mortalidad se consideró un efecto deseable al presentar como objetivo la disminución de la misma, aunque si no se consiguiese dicho objetivo, debería incluirse como efecto indeseable. Esta reflexión se extrapolaría a todas las comparaciones de la guía.

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

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

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

Se incluyó la información localizada de un registro sueco que publicó datos procedentes del *Stroke Register (Riks-Stroke)* desde 2001 hasta 2005, *National Patient Register (NPR)* de 1987 al 2005 y *Cause of Death Register* para la fecha de fallecimiento, que incluyó los años 2001 al 2007 y para las causas de muerte de 2001 a 2004<sup>32</sup>. El registro incluyó información de pacientes con ictus y tratamiento con warfarina. De los 20 442 pacientes con fibrilación auricular e ictus isquémico (edad media = 79,5 años), el 31 % (n = 6 399) recibieron warfarina. En estos pacientes se observó un menor riesgo de mortalidad (0,67 % intervalo de confianza del 95 %, 0,63 – 0,71), por lo que los pacientes no tratados con warfarina tendrían un 33 % más riesgo de sufrir un nuevo ictus que los tratados con antiplaquetarios. Los autores del registro concluyeron que la terapia con warfarina en pacientes con fibrilación auricular e ictus isquémico se asoció con un menor riesgo de muerte frente a no tratar. No se incluyó información sobre pacientes tratados con apixabán.

En un estudio localizado se analizaron los datos de un registro japonés<sup>33</sup>. Este estudio incluyó 7 406 pacientes con FA no valvular y con 2 años de seguimiento, hasta su fallecimiento o hasta sufrir un ictus. Se analizaron las tasas y efectos de warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos relacionados con nuestras variables de estudio en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron que únicamente el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico y se observó hemorragia grave en el 3,0 % de los pacientes.

En el estudio observacional en 1 487 pacientes de EE.UU. que participaron en el programa *Get With The Guidelines (GWTG)-Stroke* y vinculados a Medicare (en el contexto del estudio PROSPER), se realizó el seguimiento de pacientes con FA e ictus en tratamiento con warfarina y se comparó las diferencias entre no tratar o tratar con warfarina<sup>34</sup>. En los pacientes tratados con warfarina se observó una mortalidad por cualquier causa de 0,72 con IC del 99 % entre 0,63 y 0,84 y de ictus recurrente de 0,63 con IC del 99 % entre 0,48 y 0,83. Los pacientes al alta tratados con warfarina presentaron una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR ajustado 0,87 con IC del 99 % de 0,78 a 0,98), para cualquier causa de mortalidad (0,72, con IC de 99 % 0,63 a 0,84) e ictus recurrente (0,63, con IC 0,48 a 0,83).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Juicio:** *costes moderados.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** se localizó una publicación comparando apixabán frente a acenocumarol asumiendo la equivalencia terapéutica entre warfarina y acenocumarol donde se ofrecieron resultados de 12 825 € por AVAC desde la perspectiva de Sistema Nacional de Salud y 9 412 bajo la perspectiva social<sup>26</sup>.
- **Consideraciones adicionales:** se aportó al GEG una consulta de precios en el Nomenclátor de facturación de octubre de 2018 del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de las alternativas a comparar para aportar una idea general del coste de los fármacos. Con fecha junio del 2020 se verificó mediante otra consulta al Nomenclátor de facturación que los precios se habían mantenido. Dicha consulta aparece reflejada en el material metodológico.

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

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

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

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** se han tenido en cuenta las mismas referencias incluidas en el apartado de recursos<sup>26,27</sup>.
- **Consideraciones adicionales:** podría considerarse que la confianza en los resultados de coste-efectividad fue moderada por las limitaciones metodológicas y debido al limitado número de estudios considerados.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Únicamente se localizó un registro que mostró, en general, una elevada adherencia (> 90 %) al tratamiento anticoagulante en la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA. No se realizaron análisis de subgrupos que facilitarían la elaboración de recomendaciones<sup>35</sup>.

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

## l) ¿Es factible la implementación de la opción?

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

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

Se utilizaron las guías publicadas por las Asociaciones Americanas del Corazón y del Ictus (AHA/ASA) para la atención temprana a los pacientes con ictus agudo<sup>36</sup>, Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y Española de Cardiología, en colaboración con la Asociación Europea de Cirugía Cardio Torácica (EACTS) y con contribución de la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA) de 2016<sup>37</sup>, la guía del *American College of Chest Physicians*<sup>5</sup> y *the Canadian Stroke Best Practice Recommendations for the Secondary Prevention of Stroke*<sup>38</sup>.

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<sup>39</sup>.

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

## Subpregunta 1.2.

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

### Recomendación

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

En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular se sugiere utilizar dabigatrán 110 mg 2 veces al día frente a warfarina (recomendación débil).

### Justificación

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

El GEG manifestó que el desenlace mortalidad por cualquier causa y mortalidad de causa vascular podría tener una diferencia significativa a favor de la intervención. El GEG consideró que el beneficio de la intervención (25 fallecimientos menos por cualquier causa por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg, 28 % de reducción relativa) fue relevante y concluyente a favor de la intervención, al no incluir el IC el valor nulo.

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

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

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

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

### Justificación detallada

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

## **I. Calidad de la evidencia (certeza)**

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

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

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

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

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

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

## **III. Balance de los efectos deseables e indeseables**

### **a) Magnitud de los efectos**

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

Se observó una diferencia de riesgo o efecto absoluto (IC del 95 %) de: 5 ictus menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (18 menos a 14 más), mortalidad por cualquier causa 25 menos por 1000 (41 menos a 4 menos), mortalidad de causa vascular 21 menos por 1000 (32 menos a 4 menos), hemorragia grave 27 menos por 1000 (41 menos a 7 menos) e infarto agudo de miocardio 3 más por 1000 (5 menos a 17 más).

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

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

### **b) Balance de los efectos**

Los dos desenlaces más relevantes para la elaboración de la recomendación fueron la reducción en la aparición de nuevos ictus (efecto deseable) y hemorragias graves

(efecto indeseable). El GEG consideró que el desenlace nuevo ictus no era concluyente al incluir el IC valores a favor y en contra de la intervención, y que la seguridad fue mejor en el grupo de la intervención, con un riesgo de hemorragia menor con dabigatrán 110 mg frente a warfarina (27 episodios de hemorragia menos por 1000, 33 % de reducción relativa), siendo este resultado concluyente a favor de la intervención.

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

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

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

#### **IV. Uso de recursos y costes**

La sustitución de acenocumarol por los fármacos ACOD supone un mayor coste que *a priori* podría ser compensado por la mayor efectividad y que requeriría evaluaciones económicas para mostrar si merece la pena económicamente. Existen publicaciones en el entorno del Sistema Nacional de Salud en España que indican que dabigatrán puede ser una intervención coste-efectiva, por debajo del umbral habitual de decisión de 30 000 euros por AVAC, si bien es necesario demostrar claramente las mejoras en efectividad<sup>40-43</sup>. En concreto, el análisis de impacto presupuestario realizado por los Bonet Plá *et al.* estimó que la sustitución generalizada de acenocumarol por dabigatrán a dosis de 110 mg implicaba un coste de 1037 € / año / paciente ya que con acenocumarol el coste era de 300 € / paciente / año y con dabigatrán 1337 € / paciente / año. Por ello los autores concluían que, dado el elevado coste, se proponía en vez de la sustitución generalizada, un cambio de tratamiento para los subgrupos de alto riesgo o de difícil control con acenocumarol.

#### **V. Aceptabilidad**

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

#### **VI. Factibilidad**

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

#### **VII. Equidad**

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

## De la evidencia a la recomendación

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

### a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** *sí*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** el problema se considera una prioridad debido a que los pacientes con FA y antecedentes de ictus presentan un alto riesgo de recurrencia con una elevada tasa de mortalidad y morbilidad, que continúa siendo elevada en los pacientes en tratamiento con AVK<sup>29</sup>.
- **Consideraciones adicionales:** todos los miembros del GEG consideraron el ictus como un problema sanitario prioritario, algunos miembros destacaron la carga de la enfermedad y la discapacidad potencial en los pacientes.

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

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

En el desenlace mortalidad por causa vascular, se observaron 21 eventos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (IC del 95 % de 32 menos a 4 menos) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un RR de 0,64 % (con un IC del 95 % de 0,45 a 0,93).

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

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

considerarse una magnitud pequeña.

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

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

- **Juicio:** *moderada.*
- **Evidencia procedente de la investigación**<sup>44,45</sup>: los resultados observados en el ensayo clínico para la variable hemorragia grave fueron: 27 eventos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (IC del 95 % de 41 menos a 7 menos) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un RR de 0,67 (con IC del 95 % de 0,49 a 0,91). En la variable infarto agudo de miocardio fueron: 3 eventos más por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (IC del 95 % de 5 menos a 17 más) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un RR de 1,20 (con IC del 95 % de 0,61 a 2,37).
- **Consideraciones adicionales:** en un estudio localizado se analizaron los datos de un registro japonés<sup>33</sup>. Este estudio incluyó 7 406 pacientes con FA no valvular y con 2 años de seguimiento, hasta su fallecimiento o hasta sufrir un ictus. Se analizaron las tasas y efectos de warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos relacionados con nuestras variables de estudio en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron que únicamente el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico y se observó hemorragia grave en el 3,0 % de los pacientes.

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

- **Juicio:** *muy baja.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** en general, el GEG mostró certeza muy baja en los resultados al aplicar los criterios GRADE a los desenlaces (ver valoración en el perfil GRADE); se observaron limitaciones debido a riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión (bajo número de eventos, escaso tamaño muestral).  
Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones la confianza global en la evidencia facilitada sería muy baja.
- **Consideraciones adicionales:** se consideró que había una diferencia entre las variables con intervalo de confianza que incluía el valor nulo y aquellas que no y se acordó aumentar la certeza en aquellas variables que no incluyeron el valor nulo. En esta comparación se consideró que se tenía baja certeza en los desenlaces mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa vascular y hemorragia grave; por el contrario, las variables nuevo ictus e infarto de miocardio no fueron concluyentes, por ello la certeza se consideró muy baja.

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

- **Juicio:** *la incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** se localizó una revisión sistemática y su actualización posterior en las que se observó una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes<sup>4,5</sup>. La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio de los pacientes.

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

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

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

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG manifestó que los resultados del ensayo analizado, valorados conjuntamente, estuvieron a favor de la intervención. La seguridad fue favorable a dabigatrán 110 mg, por este motivo, se realizó la recomendación condicional a favor de la intervención (dabigatrán 110 mg).

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

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

En el desenlace mortalidad por causa vascular el estimador del efecto fue de 21 casos menos por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 110 mg (IC del 95 % de 32 menos a 4 menos). El estimador del efecto estuvo a favor de dabigatrán 110 mg y el IC no incluyó el valor nulo.

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

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

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

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

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

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

- **Juicio:** *alta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** se localizaron publicaciones del entorno del Sistema Nacional de Salud en España que indican que dabigatrán puede ser una intervención coste-efectiva, si se considera el umbral habitual de decisión de 30 000 euros por AVAC, si bien es necesario demostrar claramente las mejoras en efectividad<sup>40-43</sup>.
- **Consideraciones adicionales:** podría considerarse que la confianza en los recursos requeridos fue alta al tratarse de estudios incluidos de ámbito nacional y los precios oficiales del Ministerio de Sanidad.

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

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

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

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

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

El GEG puso de manifiesto que la utilización de warfarina obligaría a realizar repetidas visitas al Centro de Salud para realizar controles de INR, la mayoría de las veces acompañados por sus familiares al tratarse de población anciana, esto podría disminuir la equidad (posibilidad de acceder a un tratamiento adecuado),

adherencia y accesibilidad de estos pacientes. En estos pacientes, poder disponer de una alternativa que necesite menos controles y visitas al Centro de Salud facilitaría el acceso a un tratamiento para la prevención secundaria del ictus.

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

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

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

Únicamente se localizó un registro que mostró, en general, una elevada adherencia (> 90 %) al tratamiento anticoagulante en la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA<sup>35</sup>. No se realizaron análisis de subgrupos que facilitaran la elaboración de recomendaciones.

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

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

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

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

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

## Subpregunta 1.3.

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

### Recomendación

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

En pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular se sugiere utilizar dabigatrán 150 mg / 12 horas frente a warfarina (recomendación débil).

### Justificación

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

El GEG manifestó que no se obtuvieron diferencias significativas a favor o en contra de la intervención en ninguno de los desenlaces. Sin embargo, el GEG señaló que la mejora clínica y de la calidad de vida de los pacientes en la experiencia clínica con dabigatrán 150 mg, así como la mayor comodidad de uso al no requerir monitorizaciones y la escasa interferencia con alimentos y otros fármacos apoyaba la recomendación débil a favor.

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

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

### Justificación detallada

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

#### **I. Calidad de la evidencia (certeza)**

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

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

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

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

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

## **III. Balance de los efectos deseables e indeseables**

### **a) Magnitud de los efectos**

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

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

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

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

### **b) Balance de los efectos**

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

Los datos son muy imprecisos para todos los desenlaces, según los criterios

GRADE, y no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención, con posibilidad de un balance beneficio / riesgo a favor o en contra de dabigatrán 150 mg.

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

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

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

#### **IV. Uso de recursos y costes**

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

#### **V. Aceptabilidad**

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

#### **VI. Factibilidad**

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

#### **VII. Equidad**

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

## **De la evidencia a la recomendación**

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

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** *sí*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** el problema se considera una prioridad

debido a que los pacientes con FA y antecedentes de ictus presentan un alto riesgo de recurrencia con una elevada tasa de mortalidad y morbilidad, que continúa siendo elevada en los pacientes en tratamiento con AVK<sup>29</sup>.

- **Consideraciones adicionales:** todos los miembros del GEG consideraron el ictus como un problema sanitario prioritario, algunos miembros destacaron la carga de la enfermedad y la discapacidad potencial en los pacientes.

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

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

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

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

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

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

- **Consideraciones adicionales:** algunos miembros del GEG consideraron que, con la evidencia disponible, el verdadero valor de las variables analizadas era desconocido al incluir el valor nulo en el intervalo de confianza. Manifestaron que el hecho de que por cada 1000 pacientes tratados con dabigatrán 150 mg se presentaran 10 ictus menos frente a los pacientes tratados con warfarina, generaba un 21 % de reducción relativa, lo que suponía una magnitud pequeña.

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

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación**<sup>29,44,45</sup>: los resultados observados en el ensayo clínico para la variable hemorragia o sangrado grave fueron: 1 evento más por 1000 pacientes (IC del 95 % de 19 menos a 28 más) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un RR de 1,01 (con IC del 95 % de 0,77 a 1,34). Los resultados observados

para la variable infarto agudo de miocardio fueron: 7 eventos más por 1000 pacientes tratados con dabigatrán 150 mg (IC del 95 % de 2 menos a 25 más) como efecto absoluto y un RR de 1,57 (con IC del 95 % de 0,83 a 2,99); la magnitud del efecto del desenlace hemorragia grave podría considerarse pequeña y la del desenlace infarto agudo de miocardio podría considerarse mediana.

- **Consideraciones adicionales:** en un estudio localizado se analizaron los datos de un registro japonés<sup>33</sup>. Este estudio incluyó 7 406 pacientes con FA no valvular y con 2 años de seguimiento, hasta su fallecimiento o hasta sufrir un ictus. Se analizaron las tasas y efectos de warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos relacionados con nuestras variables de estudio en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron que únicamente el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico y se observó hemorragia grave en el 3,0 % de los pacientes.

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

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

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

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

- **Consideraciones adicionales:** se consideró que había una diferencia entre las variables con intervalo de confianza que incluía el valor nulo y aquellas que no. En esta comparación todas las variables incluyeron el valor nulo, por este motivo el GEG acordó que la certeza en el resultado podría considerarse muy baja.

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

- **Juicio:** *la incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** se localizó una revisión sistemática y su actualización posterior en las que se observó una alta variabilidad en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes<sup>4,5</sup>. La heterogeneidad de los resultados dejaba una incertidumbre apreciable sobre los valores promedio de los pacientes. En los estudios localizados se observó una preferencia en la prevención de ictus frente a otras variables, aceptando el riesgo de sangrado y valorando el ictus discapacitante como una consecuencia peor que la muerte. Otros factores percibidos como importantes cuando se administraron anticoagulantes fueron la ausencia de interacción con la comida o fármacos, la disponibilidad de un antídoto y la facilidad de administración.

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

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

- **Juicio:** *no favorece ni a la intervención ni a la comparación.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** en el desenlace nuevo ictus el estimador del efecto fue 10 casos menos por 1000 pacientes en tratamiento con dabigatrán 150 mg, con IC del 95 % de 23 menos a 7 más.

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

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

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

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

En las variables AIT y embolismos sistémicos no pudo estimarse el balance del efecto (los resultados procedieron de un estudio observacional con muy pocos casos (2), una muestra escasa (381) y sin grupo comparador).

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que los resultados del ensayo analizado, valorados conjuntamente, no estuvieron a favor de la intervención ni a favor de la comparación, y la seguridad fue similar en ambos grupos.

En los desenlaces nuevo ictus, mortalidad por cualquier causa y mortalidad de causa vascular el estimador del efecto estuvo a favor de dabigatrán 150 mg aunque los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención. En los desenlaces hemorragia grave e infarto agudo de miocardio el estimador del efecto fue favorable a warfarina y los valores tampoco fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención. En las variables AIT y embolismo sistémico los resultados no fueron estimables.

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

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

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

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

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

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

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

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** las publicaciones antes indicadas para dabigatrán 110 mg. pueden también ser consideradas aplicables pues estos trabajos del entorno del Sistema Nacional de Salud en España indican estimaciones y cálculos también con esta dosificación indicando que dabigatrán puede ser una intervención coste-efectiva, por debajo del umbral habitual de decisión de 30 000 euros por AVAC, si bien es necesario demostrar claramente las mejoras en efectividad<sup>40,41</sup>.
- **Consideraciones adicionales:** no se ha identificado ningún aspecto específico sobre coste efectividad de la intervención.

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

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

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

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

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

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

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

Únicamente se localizó un registro que mostró, en general, una elevada adherencia (> 90 %) al tratamiento anticoagulante en la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA<sup>35</sup>. No se realizaron análisis de subgrupos que facilitarían la elaboración de recomendaciones.

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

#### l) ¿Es factible la implementación de la opción?

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

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

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

## Subpregunta 1.4.

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

### Recomendación

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

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

### Justificación

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

El GEG consideró que el desenlace mortalidad de causa cardiovascular (efecto deseable, al reducirse) aportó los beneficios de mayor relevancia. El GEG consideró que el beneficio de la intervención (20 fallecimientos menos por 1000, 21 % de reducción relativa) fue significativo; el beneficio sobre la seguridad fue favorable a edoxabán, con un riesgo de hemorragia menor con edoxabán frente a warfarina (13 hemorragias menos por 1000, 16 % de reducción relativa), sin embargo, el IC incluyó el valor nulo. Esta circunstancia hizo que el GEG tuviera muy poca confianza en la evidencia ya que el efecto obtenido en el estudio podría ser diferente al verdadero efecto de la intervención.

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

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

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

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

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

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

## Justificación detallada

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

### **I. Calidad de la evidencia (certeza)**

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

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

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

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

### **III. Balance de los efectos deseables e indeseables**

#### **a) Magnitud de los efectos**

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

Se observó una diferencia de riesgo (efecto absoluto) con IC del 95 % de: 9 ictus menos por 1000 (22 menos a 7 más), mortalidad por cualquier causa 21 menos por 1000 (38 menos a 0 menos), mortalidad de causa cardiovascular 20 menos por 1000 (35 menos a 3 menos), mortalidad por ictus 2 menos por 1000 (8 menos a 7 más) y hemorragia grave 13 menos por 1000 (27 menos a 5 más).

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

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

hemorragia grave HR 0,84 (IC del 95 % de 0,67 – 1,06).

#### **b) Balance de los efectos**

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

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

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

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

#### **IV. Uso de recursos y costes**

Se localizó un estudio en el entorno del Sistema Nacional de Salud que comparaba apixabán frente a edoxabán en dosis de 30 y 60 mg<sup>46</sup>. El coste diario estimado para el tratamiento fue de 2,90 euros para edoxabán, algo inferior al coste diario con apixabán 5 mg que era 3,03 euros. Sin embargo, este trabajo mostraba que apixabán obtenía una mayor ganancia de años de vida ajustados por calidad (AVAC), 0,04 AVAC adicionales, por lo que concluía que apixabán podría ser una alternativa más coste-efectiva que edoxabán.

#### **V. Aceptabilidad**

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

#### **VI. Factibilidad**

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

#### **VII. Equidad**

El GEG consideró que la recomendación probablemente aumentaba la equidad al permitir contar una alternativa que evitaría repetidas visitas al Centro de Salud para

realizar controles de INR, la mayoría de las veces acompañados por sus familiares al tratarse de población anciana.

## De la evidencia a la recomendación

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

### a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** *sí*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** el problema se considera una prioridad debido a que los pacientes con FA y antecedentes de ictus presentan un alto riesgo de recurrencia con una elevada tasa de mortalidad y morbilidad, que continúa siendo elevada en los pacientes en tratamiento con AVK<sup>29</sup>.
- **Consideraciones adicionales:** todos los miembros del GEG consideraron el ictus como un problema sanitario prioritario, algunos miembros destacaron la carga de la enfermedad y la discapacidad potencial en los pacientes.

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

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación<sup>47</sup>:** en el desenlace o variable nuevo ictus el estimador del efecto está a favor de la intervención, sin embargo, el IC incluyó el valor nulo. Se observaron los siguientes valores: efecto absoluto (diferencia de riesgo) de 9 casos menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 22 menos a 7 más) y HR de 0,86 (IC del 95 % de 0,67 a 1,10). El GEG consideró que en el estudio analizado el valor del efecto de esta variable era desconocido.

En el desenlace mortalidad por cualquier causa, se observaron 21 eventos menos por 1000 pacientes (38 menos a 0 menos) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un HR de 0,84 % (con un IC del 95 % de 0,71 a 1,00). Se observó que el límite inferior del intervalo de confianza se situó en el valor nulo, aunque este aspecto no fue considerado relevante por el GEG.

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

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

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

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

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

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

- **Juicio:** *pequeña.*
- **Evidencia procedente de la investigación<sup>47</sup>:** los resultados observados en el análisis del subgrupo de pacientes con ictus previo para la variable hemorragia o sangrado grave fueron: 13 eventos menos por 1000 pacientes tratados con edoxabán (IC del 95 % de 27 menos a 5 más) como efecto absoluto (diferencia de riesgo) y un HR de 0,84 (con IC del 95 % de 0,67 a 1,06).
- **Consideraciones adicionales:** en un estudio localizado se analizaron los datos de un registro japonés<sup>33</sup>. Este estudio incluyó 7 406 pacientes con FA no valvular y con 2 años de seguimiento, hasta su fallecimiento o hasta sufrir un ictus. Se analizaron las tasas y efectos de warfarina en prevención primaria y secundaria en pacientes con ictus y AIT previos. Los resultados obtenidos relacionados con nuestras variables de estudio en pacientes en tratamiento con warfarina para la prevención secundaria de ictus fueron que únicamente el 62,8 % de los pacientes estuvo en rango terapéutico y que observó hemorragia grave en el 3 % de los pacientes.

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

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

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

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

- **Consideraciones adicionales:** se consideró que había una diferencia entre las variables con intervalo de confianza que incluía el valor nulo y aquellas que no. En esta comparación todas las variables incluyeron el valor nulo excepto la mortalidad de causa cardiovascular, por este motivo la mayoría de los clínicos consideraron que la certeza en el resultado podría considerarse muy baja.

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

- **Juicio:** *la incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.*

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

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

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG consideró que los resultados de eficacia y seguridad del ensayo analizado, valorados conjuntamente, estuvieron a favor de la intervención, aunque se desconocía el verdadero valor del estimador puntual del efecto de la intervención para los desenlaces nuevo ictus, hemorragia grave, mortalidad por cualquier causa y mortalidad por ictus al incluir en el intervalo de confianza el valor nulo.

El riesgo de hemorragia grave fue menor con edoxabán frente a warfarina, aunque los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención al incluir el intervalo de confianza el valor nulo (13 hemorragias menos por 1000 pacientes tratados con edoxabán con IC del 95 % de 27 casos menos a 5 más).

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

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

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

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

- **Consideraciones adicionales:** los expertos clínicos consideraron que el balance de los efectos probablemente favorecía a la intervención. En todos los desenlaces el estimador del efecto estuvo a favor de edoxabán. En el desenlace o variable mortalidad de causa cardiovascular el IC incluyó valores a favor de la intervención, sin embargo en los desenlaces nuevo ictus, mortalidad por cualquier causa,

mortalidad por ictus y hemorragia grave los valores no fueron concluyentes a favor o en contra de la intervención.

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Juicio:** *probablemente reducido.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han localizado estudios que analizaran el impacto en la equidad en salud en relación con el tratamiento

mediante edoxabán vs. warfarina en pacientes adultos con indicación de prevención secundaria de ictus y fibrilación auricular no valvular.

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que la recomendación probablemente aumentaba la equidad.

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

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

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

- **Juicio:** *probablemente sí.*
  - **Evidencia procedente de la investigación:** no se localizaron estudios que pudieran utilizarse para la elaboración de resultados. Esta misma circunstancia sucedió en el resto de los aspectos cualitativos explorados. Únicamente se localizó un registro que mostró, en general, una elevada adherencia al tratamiento anticoagulante (> 90 %) en la prevención secundaria de ictus en pacientes con FA (Luger *et al.* 2015). No se realizaron análisis de subgrupos que facilitarían la elaboración de recomendaciones.
- **Consideraciones adicionales:** en general los expertos consideraron que los pacientes y profesionales aceptarían la prescripción de edoxabán como prevención secundaria del ictus.

#### l) ¿Es factible la implementación de la opción?

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

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

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

## Subpregunta 1.5.

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

### Recomendación

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

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

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

### Justificación

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

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

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

## Justificación detallada

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

### **I. Calidad de la evidencia (certeza)**

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

Se consideró que el estudio que aportó 7468 pacientes se trató de un análisis de subgrupo de un ECA pivotal de no inferioridad y con sesgo de desgaste, al presentar pérdidas del 25 % de pacientes en el grupo de intervención y 24 % en el grupo control<sup>48</sup>. En el estudio se realizó el análisis por protocolo y por intención de tratar. El patrocinador que financió el análisis procedía de la industria farmacéutica y participaba en la elaboración del manuscrito (2 empleados fueron coautores). En cuanto al estudio que aportó 195 pacientes, se trató de un estudio preliminar de eficacia, no enmascarado para los pacientes y médicos<sup>49</sup>. Esta circunstancia no afectaría al resultado de algunos de los desenlaces como la mortalidad, nuevo ictus o hemorragia mayor ya que la observación de estas variables es muy poco o nada probable que afecte a los resultados. Además, se identificaron 3 estudios observacionales con riesgo de sesgo muy serio así como limitaciones muy serias de imprecisión y limitaciones serias por evidencia indirecta cuyos resultados apenas influyeron en la elaboración de la recomendación. Se consideró que la confianza en sus resultados sería muy baja.

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

No se localizaron en la literatura estudios cuantitativos o cualitativos que valoraran los desenlaces de interés propuestos por los pacientes afectados o la posible variabilidad entre las dos opciones planteadas en la pregunta de investigación propuesta. Dada la ausencia de evidencia disponible se sintetizaron las consideraciones y asunciones realizadas por el GEG. En general, el GEG consideró que la incertidumbre o la variabilidad probablemente serían importantes respecto a la importancia de los desenlaces y ausencia de beneficio claro, aunque algún miembro del GEG consideró que la variabilidad se centraría en los beneficios y riesgos, siendo menos probable que se observara incertidumbre en los desenlaces propuestos.

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

### **III. Balance de los efectos deseables e indeseables**

#### **a) Magnitud de los efectos**

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

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

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

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

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

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

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

Embolismo sistémico: No estimable

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

Los resultados procedentes de estudios observacionales fueron los siguientes:

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

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

En el desenlace o variable mortalidad por cualquier causa, los 3 estudios observacionales incluidos obtuvieron un porcentaje de fallecimientos por cualquier causa de 5,3 %, procedente de 2180 pacientes con 115 eventos (pacientes tratados con rivaroxabán). Estos estudios mostraron limitaciones muy serias por imprecisión

y factores de confusión residuales que podrían reducir el efecto observado. No se localizaron estudios sobre warfarina con resultados comparables.

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

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

#### **b) Balance de los efectos**

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

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

#### **IV. Uso de recursos y costes**

El único estudio localizado de ámbito nacional que comparaba la relación coste-efectividad entre apixabán, dabigatrán y rivaroxabán frente a acenocumarol en pacientes con fibrilación auricular no valvular mostraba que los resultados en términos de coste por AVAC para rivaroxabán era la alternativa menos eficiente de las tres analizadas, siendo los valores de coste por AVAC de 6 397 para dabigatrán, 8 039 para apixabán y 29 957 €/AVAC para rivaroxabán frente a acenocumard<sup>43</sup>.

#### **V. Aceptabilidad**

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

#### **VI. Factibilidad**

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

## VII. Equidad

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

## De la evidencia a la recomendación

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

### a) ¿Es prioritario este problema?

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

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

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

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

En relación con los estudios observacionales identificados (3), se observó un porcentaje de casos (nuevos ictus) algo inferior en los pacientes tratados con rivaroxabán frente a los observados en los pacientes tratados con warfarina en el ensayo clínico (4,2 vs. 4,5 %). No se identificaron estudios observacionales que valoraran los efectos de la warfarina en la prevención secundaria de ictus por lo

que no se pudo realizar ningún tipo de comparación entre ellos, aunque cabe señalar que en el ensayo clínico el porcentaje de pacientes afectados tratados con warfarina fue del 4,5 %.

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

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

- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que tanto los efectos deseables (disminución de la aparición de un nuevo ictus, mortalidad por cualquier causa, mortalidad por causa vascular, mortalidad por ictus) como los indeseables (hemorragia grave), no mostraron diferencias significativas entre ambos tratamientos y el balance beneficio / riesgo no mejoró respecto al tratamiento con warfarina, por lo que no favorecería claramente la intervención. Algunos miembros consideraron que se podría tomar una decisión clínica a favor de la intervención o el comparador, dependiendo de si se consideraba el límite superior o inferior del intervalo de confianza, por este motivo, señalaron que se podría recomendar el uso de rivaroxabán previa valoración clínica y del beneficio / riesgo del paciente. Estos miembros consideraron que debería recomendarse rivaroxabán en alguna de las siguientes situaciones:
  - Presentar contraindicación o hipersensibilidad a la warfarina o cualquier otra condición que establezca el no uso de warfarina a pesar de buen control del INR.
  - Mal control de INR.
  - Imposibilidad de acceso a los controles de INR.

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

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

Las 2 variables añadidas a petición de algunos miembros del GEG fueron el sangrado fatal o mortal (podría considerarse sangrado grave) y sangrado extracraneal<sup>48</sup>. En la variable sangrado mortal se observó un RR = 0,98 (IC del 95 % 0,80 – 1,20) con 44 casos por 1000 pacientes tratados con rivaroxabán y 45 casos por 1000 pacientes tratados con warfarina. Algunos miembros del GEG consideraron que

este intervalo podría considerarse casi o prácticamente significativo al estar muy próximo a la unidad y al aumentar la muestra, probablemente lo sería.

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

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

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

Algunos miembros consideraron que se podría tomar una decisión clínica a favor de la intervención o el comparador, dependiendo de si se consideraba el límite superior o inferior del intervalo de confianza, por este motivo, señalaron que se podría recomendar el uso de rivaroxabán previa valoración clínica y del beneficio/riesgo del paciente. Estos miembros consideraron que debería recomendarse rivaroxabán en alguna de las siguientes situaciones:

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

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

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

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

- **Juicio:** *la incertidumbre o la variabilidad probablemente sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se identificaron referencias bibliográficas que abordaran la variabilidad o incertidumbre de los pacientes en relación con los desenlaces principales.

- **Consideraciones adicionales:** los miembros del GEG presentaron opiniones discordantes, aunque la mayoría opinó que era probable que los pacientes presentaran incertidumbre importante respecto a la importancia de los desenlaces y a la ausencia de beneficio claro.

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

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

- **Juicio:** *no favorece ni a la intervención ni a la comparación.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** en el desenlace nuevo ictus, no se favoreció ni la comparación (warfarina) ni la intervención (rivaroxabán). El estimador del valor absoluto estuvo a favor del tratamiento con rivaroxabán aunque el intervalo de confianza incluyó valores a favor y en contra (incluyendo valores nulos), se observó 1 caso menos por 1000 pacientes (IC del 95 % de 9 menos a 10 más), por lo que se desconocería el valor del estimador<sup>48,49</sup>. El porcentaje de nuevos ictus en pacientes tratados con rivaroxabán en los estudios observacionales fue del 4,2 %, con 92 nuevos ictus en 2180 pacientes (Lasek-Bal *et al.* 2016 observaron 5 eventos / 209 pacientes, Uchiyama *et al.* 2019 con 80 eventos por año / 1595 pacientes, y Pacciaroni *et al.* 2017 mostró 7 eventos / 376 pacientes)<sup>29,50,52</sup>. Al no localizarse estudios de las mismas características sobre warfarina, no se pudo realizar ningún tipo de comparación o inferencia.

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

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

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

En la variable o desenlace mortalidad de causa vascular existió una probabilidad del 95 % de que el verdadero valor de la diferencia entre rivaroxabán y warfarina estuviera dentro de un intervalo cuyo mejor valor fuera evitar 10 fallecimientos de cada 1000 pacientes tratados y el peor valor asociarse a 10 fallecidos más<sup>48</sup>.

En la mortalidad por ictus existió una probabilidad del 95 % de que el verdadero valor de la diferencia entre rivaroxabán y warfarina estuviera dentro de un intervalo cuyo mejor valor fuera evitar 3 fallecimientos de cada 1000 pacientes tratados y el peor valor asociarse a 2 fallecidos más<sup>48</sup>.

En el embolismo sistémico no se observaron casos entre los pacientes del estudio

tratados con rivaroxabán o warfarina<sup>49</sup>. En dos estudios observacionales incluidos se observó un riesgo de 0,2 % en rivaroxabán, no pudiendo compararse con warfarina al no localizarse estudios que analizaran este desenlace.

En la variable infarto de miocardio el valor estaría dentro de un intervalo cuyo mejor resultado sería evitar 3 eventos y el peor sería asociarse a 9 más en 1000 pacientes, ambos incluyeron el valor nulo en el intervalo de confianza<sup>48</sup>.

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

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

La mayoría de los miembros del GEG pusieron de manifiesto que la evidencia se encontraba en pacientes en prevención primaria, siendo mucho más escasa en pacientes con ictus previo. En prevención secundaria se localizó el subanálisis de Hankey *et al.* 2012 (población muy pequeña), considerado muy escasa evidencia para elaborar una recomendación, señalaron que se simplificaba mucho sobre todo considerando los datos observados para prevención primaria por el mismo estudio<sup>48</sup>. Señalaron la importancia de incluir variables como la hemorragia fatal ya que sería un tipo de hemorragia grave, en este caso el intervalo tocaría el valor 1, circunstancia que consideraron que era prácticamente significativa y afectada por la escasa población incluida. Estas circunstancias hicieron que la mayoría de los clínicos optaran por recomendar de forma débil el rivaroxabán frente a warfarina en pacientes con riesgo de hemorragia. Sin embargo, cabe destacar que algunos miembros consideraron que con un estimador tan pequeño y una imprecisión tan grande no se podría asegurar que el balance de efectos estuviera a favor o en contra de la intervención.

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

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

- **Juicio:** *costes moderados.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG utilizó la tabla de precios incluidas en el apartado magnitud de los recursos requeridos (costes) de la primera comparación (apixabán vs. warfarina). Posteriormente, se profundizó en aspectos sobre magnitud de costes (a petición del GEG) y para ello se utilizaron datos del estudio de Monreal-Bosch *et al.* 2017<sup>43</sup>.
- **Consideraciones adicionales:** en general, los miembros del GEG consideraron que los costes del tratamiento con rivaroxabán eran moderados / altos frente a warfarina.

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

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

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

- **Juicio:** *alta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** como se ha indicado anteriormente, se localizó un único estudio de ámbito nacional que comparaba la relación coste-efectividad entre apixabán, dabigatrán y rivaroxabán frente a acenocumarol en pacientes con fibrilación auricular no valvular mostrando que rivaroxabán era la opción con cifras más altas de coste por AVAC de las comparadas<sup>43</sup>. En esa línea el trabajo de Canal Fontcuberta *et al.* 2015 que comparaba apixabán frente a rivaroxabán también concluía que apixabán era coste-efectivo frente a rivaroxabán<sup>53</sup>.
- **Consideraciones adicionales:** podría considerarse que la confianza en los recursos requeridos fue alta al tratarse de estudios incluidos de ámbito nacional y los precios oficiales del Ministerio de Sanidad.

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

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.
- **Consideraciones adicionales:** podría considerarse que la confianza en los resultados de coste-efectividad fue moderada por las limitaciones metodológicas y el limitado número de estudios considerados. Rivaroxabán ofrece un resultado en coste por AVAC muy cercano al umbral de eficiencia habitualmente considerado en España.

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

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

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

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** se identificó un estudio realizado por West *et al.* 2012<sup>54</sup>. Este estudio mostró un análisis en 2229 pacientes norteamericanos de los que el 92 % presentaron una percepción satisfactoria de la información sanitaria recibida tras sufrir un ictus, menos del 2 % de los encuestados informaron no entender cómo tomar sus medicamentos, el 4 % no sabía cómo volver a obtener los fármacos y el 5 % no sabía la razón por la que los tomaban. Los pacientes que menos entendían y conocían los aspectos concretos sobre su medicación fueron los más ancianos. Observaron que los pacientes afroamericanos y procedentes de hospitales universitarios presentaron menos información por escrito mediante informe clínico que el resto de pacientes. No se realizaron análisis en función del género, nivel cultural, acceso a rehabilitación, atención continuada tras el alta, etc. Este estudio se desarrolló en EE. UU. por lo que sería de difícil extrapolación en nuestro medio.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG consideró que el tratamiento con rivaroxabán sería aceptado por los pacientes y sus cuidadores por su comodidad en una sola dosis fija, al no precisar monitorización y no requerir restricciones en la dieta (ausencia de interferencia con comidas y alimentos). Señalaron que estas circunstancias podrían favorecer que los pacientes eligiesen este tratamiento.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** para la elaboración de este apartado se incluyeron las publicaciones de la AHA/ASA (Asociación Americana del Corazón y de Ictus) más actualizadas y relacionadas con la atención temprana a los pacientes con ictus agudo y <sup>FA36,55,56</sup>. Además, se incluyeron los documentos de la Sociedad Europea de Cardiología en colaboración con la Asociación Europea de Cirugía Cardio Torácica<sup>57</sup> y con especial contribución de la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA) publicada en 2016<sup>37</sup>, la guía del *American College of Chest Physicians*<sup>5</sup> y *The Canadian Stroke Best Practice Recommendations for the Secondary Prevention of Stroke*<sup>38</sup>. En todos ellos se realizaron diferentes recomendaciones sobre la incorporación de los ACOD en la práctica clínica.
- **Consideraciones adicionales:** el GEG estuvo dividido en la valoración de este aspecto ya que la mitad de los expertos consideraron que era factible y viable la incorporación de la recomendación en la práctica clínica con la información adecuada sobre los efectos, riesgos y beneficios del tratamiento, favoreciendo así la adherencia al tratamiento de prevención secundaria del ictus y por consiguiente su efectividad, sin embargo la otra mitad del GEG puso de manifiesto que este aspecto podría ser incierto al tratarse de una recomendación débil.