

Tratamiento antitrombótico en prevención secundaria de ictus

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

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

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

Pregunta clínica nº 1

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

Esta pregunta se dividió en cinco subpreguntas en función de los anticoagulantes localizados en la literatura con los criterios de inclusión propuestos: apixabán, edoxabán, dabigatrán (una subpregunta por cada una de las dos dosis identificadas) y rivaroxabán. La estructura de estas subpreguntas siguió la estructura propuesta por GRADE Pro Software¹⁹.

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

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

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

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

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

Subpregunta 1.1.

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

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.

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.

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).

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.

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.