

ANEXO 8.1. Tablas/Marcos de la evidencia a las decisiones (EtD)

TABLA/MARCO ETD PARA RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Pregunta: ¿Debería utilizarse dabigatrán en lugar de warfarina en pacientes con fibrilación auricular?	
Población: Pacientes con fibrilación auricular y riesgo moderado a alto de accidente cerebrovascular que reciben warfarina actualmente	Antecedentes: La warfarina reduce el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con fibrilación auricular, pero incrementa el riesgo de hemorragia y requiere frecuentes análisis de sangre y visitas clínicas para controlar la razón normalizada internacional (INR por sus siglas en inglés) y ajustar la dosis. El apixabán, el dabigatrán y el rivaroxabán son unos nuevos anticoagulantes orales de dosis fija; cada uno de ellos ha sido comparado con la warfarina en ensayos de asignación aleatoria. El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina. El ensayo RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) fue un ensayo de asignación aleatoria multicéntrico internacional en el que se asignaron al azar 18113 pacientes con fibrilación auricular y riesgo elevado de accidente cerebrovascular (puntuación CHADS ₂ 1 o mayor) a recibir dabigatrán a dosis bajas (110 mg dos veces al día), dabigatrán a dosis altas (150 mg dos veces al día) o dosis ajustadas de warfarina. La mediana de seguimiento fue de hasta dos años y los resultados fueron mejores en pacientes con dosis más altas de dabigatrán [1]
Intervención: Dabigatrán (150 mg) diario	
Comparación: Warfarina	
Desenlaces: Muerte Accidente cerebrovascular/ embolia sistémica Hemorragia grave Infarto de miocardio	
Entorno: Países de ingresos altos	
Perspectiva: Poblacional	

	CRITERIO	JUICIOS	EVIDENCIA PROCEDENTE DE LA INVESTIGACIÓN	INFORMACIÓN ADICIONAL
Prioridad del problema	¿Es prioritario este problema?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Incierto <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	<p>Los riesgos iniciales de mortalidad, accidente cerebrovascular y hemorragia grave varían dependiendo de lo bien que se controle la razón normalizada internacional (INR) con la warfarina, de la edad y de otros factores de riesgo [2]. Los riesgos medios en el estudio RE-LY fueron de 7,6% para la mortalidad, 3,4% para el accidente cerebrovascular no mortal y 7,0% para la hemorragia extracraneal grave no mortal a lo largo de dos años [1]</p>	<p>La warfarina requiere limitaciones en el estilo de vida, restricciones alimentarias (en relación a la ingesta de vitamina K), frecuentes análisis sanguíneos y visitas clínicas, además de medicación diaria.</p>

	CRITERIO	JUICIOS	EVIDENCIA PROCEDENTE DE LA INVESTIGACIÓN	INFORMACIÓN ADICIONAL
Efectos deseables e indeseables	¿Son grandes los efectos deseables esperados?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Incierto <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	Ver Perfil de evidencia más abajo	
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Incierto <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable		

	CRITERIO	JUICIOS	EVIDENCIA PROCEDENTE DE LA INVESTIGACIÓN	INFORMACIÓN ADICIONAL																															
Importancia de los desenlaces	¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre la valoración que asignan los pacientes a los desenlaces principales?	<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> La incertidumbre o la variabilidad probablemente sean importantes <input checked="" type="radio"/> La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes <input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad no importantes <input type="radio"/> No conocida	<p>Importancia de los desenlaces principales (utilidades) [3]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DESENLACE</th> <th>VALOR DADO A EVITAR EL DESENLACE</th> <th>VARIABILIDAD</th> <th>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte</td> <td>1,00</td> <td></td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>Accidente cerebrovascular</td> <td>0,67</td> <td>0,48 a 0,78</td> <td rowspan="2">Moderada</td> </tr> <tr> <td> Invalidez severa</td> <td>0,25</td> <td>0,20 a 0,45</td> </tr> <tr> <td> Invalidez moderada</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hemorragia no tal extracraneal</td> <td>0,09</td> <td>0,09 a 0,18</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>Infarto de miocardio</td> <td>0,15 durante un mes 0,12 subsecuentemente</td> <td>0,15 a 0,32</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>Carga de tratamiento</td> <td>0,13 0,006</td> <td>0,00 a 0,013 0,000 a 0,0006</td> <td>Moderada</td> </tr> </tbody> </table>	DESENLACE	VALOR DADO A EVITAR EL DESENLACE	VARIABILIDAD	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muerte	1,00		Moderada	Accidente cerebrovascular	0,67	0,48 a 0,78	Moderada	Invalidez severa	0,25	0,20 a 0,45	Invalidez moderada				Hemorragia no tal extracraneal	0,09	0,09 a 0,18	Moderada	Infarto de miocardio	0,15 durante un mes 0,12 subsecuentemente	0,15 a 0,32	Moderada	Carga de tratamiento	0,13 0,006	0,00 a 0,013 0,000 a 0,0006	Moderada	
DESENLACE	VALOR DADO A EVITAR EL DESENLACE	VARIABILIDAD	CERTEZA DE LA EVIDENCIA																																
Muerte	1,00		Moderada																																
Accidente cerebrovascular	0,67	0,48 a 0,78	Moderada																																
Invalidez severa	0,25	0,20 a 0,45																																	
Invalidez moderada																																			
Hemorragia no tal extracraneal	0,09	0,09 a 0,18	Moderada																																
Infarto de miocardio	0,15 durante un mes 0,12 subsecuentemente	0,15 a 0,32	Moderada																																
Carga de tratamiento	0,13 0,006	0,00 a 0,013 0,000 a 0,0006	Moderada																																
Certidumbre sobre los efectos	¿Cuál es la certeza global en torno a la evidencia sobre los efectos?	<input type="radio"/> No hay estudios incluidos <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta																																	

	CRITERIO	JUICIOS	EVIDENCIA PROCEDENTE DE LA INVESTIGACIÓN				INFORMACIÓN ADICIONAL																									
Balance de los efectos	¿Son mayores los efectos deseables que los efectos indeseables?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Incierto <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable																														
Utilización de recursos	¿Son pequeños los recursos requeridos?	<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Incierto <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DABIGATRÁN/ PACIENTE</th> <th>WARFARINA/ PACIENTE</th> <th>DIFERENCIA POR PACIENTE</th> <th>DIFERENCIA (66000 PACIENTES)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Coste del fármaco (euros/año)</td> <td>974</td> <td>95</td> <td>879</td> <td>58011779</td> </tr> <tr> <td>Visitas de control (euros/año)</td> <td>132</td> <td>604 (de 3386 a 8910)</td> <td>-471 (de -2138 a -7 663)</td> <td>-31130863</td> </tr> <tr> <td>Fármacos + control (euros /año)</td> <td>1107</td> <td>699</td> <td>407</td> <td>26880916</td> </tr> <tr> <td>Coste de por vida</td> <td></td> <td></td> <td>4100</td> <td>273165357</td> </tr> </tbody> </table>					DABIGATRÁN/ PACIENTE	WARFARINA/ PACIENTE	DIFERENCIA POR PACIENTE	DIFERENCIA (66000 PACIENTES)	Coste del fármaco (euros/año)	974	95	879	58011779	Visitas de control (euros/año)	132	604 (de 3386 a 8910)	-471 (de -2138 a -7 663)	-31130863	Fármacos + control (euros /año)	1107	699	407	26880916	Coste de por vida			4100	273165357	<p>Para una estimación de 66000 pacientes con fibrilación auricular, se calculó que el dabigatrán costaría casi 27 millones de euros anuales más que la warfarina, considerando los costes del fármaco y de las visitas. La diferencia en el coste de por vida estimado de los dos fármacos fue de 273 millones de euros más para el dabigatrán [5].</p>
	DABIGATRÁN/ PACIENTE	WARFARINA/ PACIENTE	DIFERENCIA POR PACIENTE	DIFERENCIA (66000 PACIENTES)																												
Coste del fármaco (euros/año)	974	95	879	58011779																												
Visitas de control (euros/año)	132	604 (de 3386 a 8910)	-471 (de -2138 a -7 663)	-31130863																												
Fármacos + control (euros /año)	1107	699	407	26880916																												
Coste de por vida			4100	273165357																												

	CRITERIO	JUICIOS	EVIDENCIA PROCEDENTE DE LA INVESTIGACIÓN				INFORMACIÓN ADICIONAL								
Coste-efectividad	¿Es pequeño el incremento del coste en relación con los beneficios netos?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Incierto <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	<table border="1"> <thead> <tr> <th>COSTE INCREMENTAL</th> <th>EFEECTO INCREMENTAL</th> <th>RCEI †</th> <th>INCERTIDUMBRE ‡</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4220 €</td> <td>0,12 AVAC*</td> <td>37726 €/AVAC</td> <td>La RCEI fue menor a 65000 €/AVAC en el 80% de las simulaciones. Para los umbrales inferiores a los 35540 €, el dabigatrán no es coste-efectivo</td> </tr> </tbody> </table>				COSTE INCREMENTAL	EFEECTO INCREMENTAL	RCEI †	INCERTIDUMBRE ‡	4220 €	0,12 AVAC*	37726 €/AVAC	La RCEI fue menor a 65000 €/AVAC en el 80% de las simulaciones. Para los umbrales inferiores a los 35540 €, el dabigatrán no es coste-efectivo	<p>Por ejemplo, en Noruega (población total de unos 5,1 millones) existen entre 66000 y 82000 pacientes con fibrilación auricular [5]. Si todos los pacientes con fibrilación auricular de Noruega tuvieran que recibir uno de los nuevos anticoagulantes orales a diario, el coste anual superaría los 55000€. En 2011, el gasto total de warfarina en Noruega fue de 8,5 millones de €, con independencia del diagnóstico [6].</p>
			COSTE INCREMENTAL	EFEECTO INCREMENTAL	RCEI †	INCERTIDUMBRE ‡									
4220 €	0,12 AVAC*	37726 €/AVAC	La RCEI fue menor a 65000 €/AVAC en el 80% de las simulaciones. Para los umbrales inferiores a los 35540 €, el dabigatrán no es coste-efectivo												
<p>* AVAC = años de vida ajustados por calidad, † RCEI = razón de coste-efectividad incremental, ‡ simulación de Monte Carlo con variaciones de todas las variables simultáneamente [6].</p> <p>Existe cierta incertidumbre respecto al coste adicional del dabigatrán comparado con la warfarina debido a la extrapolación de dos años de seguimiento a costes de por vida, los posibles cambios en el coste del dabigatrán y otros costes, y a otras incertidumbres del modelo utilizado para calcular los costes de por vida y el ahorro. Los precios de los nuevos anticoagulantes orales están en continua fluctuación debido a la competencia entre las compañías farmacéuticas.</p> <p>Varios modelos económicos han evaluado la razón de coste-efectividad del dabigatrán para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular en diferentes contextos [6]. Estos modelos, por lo general, observaron que el dabigatrán era coste-efectivo, pero la razón de coste-efectividad incrementales (RCEI) varió considerablemente entre uno y otro. Entre los motivos clave de estos resultados diversos se incluyeron supuestos sobre los costes asociados a la hemorragia intracraneal, los costes del control de la warfarina y la incapacidad como consecuencia de los eventos. El precio diario del dabigatrán varió desde 1,8€ hasta 5,4€ al día (de 710 a 2130€ al año) en estos estudios.</p>															

	CRITERIO	JUICIOS	EVIDENCIA PROCEDENTE DE LA INVESTIGACIÓN	INFORMACIÓN ADICIONAL
Equidad	¿Cuál sería el impacto en las inequidades en salud?	<input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Probablemente aumento <input type="radio"/> Incierto <input checked="" type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Variable		El grupo elaborador considera que el dabigatrán podría reducir las inequidades de aquellas personas que no tengan fácil acceso a pruebas de INR.
Aceptabilidad	¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Incierto <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable		El grupo elaborador considera que es probable que el productor de dabigatrán se oponga a las restricciones del uso de dabigatrán. Algunos clínicos y pacientes también podrían estar en contra.
Factibilidad	¿ Es factible la implementación de la opción?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Incierto <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable		El dabigatrán es un medicamento que podría estar disponible para los pacientes. El control del tratamiento con warfarina puede ser difícil en contextos rurales.

RECOMENDACIÓN					
Balance de consecuencias	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseadas en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables probablemente superen las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseables e indeseables está equilibrado	Las consecuencias deseables probablemente superen las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tipo de recomendación	Recomendamos NO ofrecer esta opción	Sugerimos NO ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Recomendación	El grupo elaborador de la guía sugiere que aquellos pacientes con fibrilación auricular que presentan un riesgo moderado de accidente cerebrovascular (CHADS ₂) se cambien a dabigatrán únicamente si no están bien controlados con warfarina, a pesar de que exista una buena adherencia (recomendación condicional, certeza moderada de las pruebas).				
Justificación	En general, y en concreto para pacientes que no están bien controlados con warfarina, el balance de los efectos deseables e indeseables favorece al dabigatrán. Sin embargo, el grupo elaborador formuló una recomendación débil (condicional), a favor de que los pacientes que no están bien controlados con warfarina se cambien a dabigatrán, debido a preocupaciones con respecto al coste del dabigatrán (desde la perspectiva de la población) y a la incertidumbre sobre el balance de efectos deseables e indeseables (incluida la incertidumbre respecto al riesgo de efectos adversos graves muy poco frecuentes). El grupo elaborador formuló una recomendación débil (condicional) en contra de cambiarse a dabigatrán para pacientes que están bien controlados con warfarina, ya que puede haber una reducción pequeña o nula del riesgo de accidentes cerebrovasculares y la warfarina es coste-efectiva en comparación con el dabigatrán en estos pacientes, aunque algunos pacientes pueden percibir la warfarina como una gran carga.				

Justificación detallada	<p>Balance de efectos: Aunque existen dudas con respecto al riesgo de efectos adversos graves muy poco frecuentes, el balance de los efectos deseables e indeseables favorece al dabigatrán. Probablemente se producen 8 accidentes cerebrovasculares menos (IC 95% de 17 menos a 1 más), 11 accidentes cerebrovasculares/embolias sistémicas menos (IC 95% de 6 menos a 15 menos), 4 hemorragias graves menos (IC 95% de 12 menos a 6 más) y 4 infartos de miocardio más (IC 95% de 0 menos a 9 más) por cada 1000 pacientes con dabigatrán comparado con warfarina. Sin embargo, la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular es mínimo o nulo (beneficios netos pequeños) en pacientes que están bien controlados con warfarina en comparación con el dabigatrán. A pesar de que algunos pacientes consideran el tratamiento con warfarina como una carga y por lo tanto estiman que el beneficio neto de cambiarse al dabigatrán es alto, concluimos que el beneficio neto para la mayoría de los pacientes es bajo.</p> <p>Recursos necesarios: Para 66.000 pacientes con fibrilación auricular, se estima que el dabigatrán costaría 30 millones de € más que la warfarina al año, considerando tanto los costes del fármaco como los de las visitas clínicas. La diferencia en el coste de por vida estimado entre los dos fármacos es de 308 millones de € más para el dabigatrán.</p> <p>Coste-efectividad: La warfarina es coste-efectiva en comparación con el dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular que están bien controlados con warfarina.</p>
Consideraciones de subgrupos	<p>Los pacientes de contextos rurales con acceso limitado a un control o que no pueden realizarse una autocontrol de la warfarina pueden considerar que el tratamiento con warfarina supone una gran carga. Aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo inicial de sufrir un accidente cerebrovascular podrían obtener un mayor beneficio neto con el uso de dabigatrán. Se desconocen los efectos del dabigatrán en pacientes con insuficiencia o fallo renal concomitante, por lo que deben continuar su tratamiento con warfarina.</p>
Consideraciones de implementación	<p>Algunas partes interesadas clave pueden considerar inaceptable la limitación del uso de dabigatrán a pacientes que no están bien controlados con warfarina. Quizá convenga estar preparado para hacer frente a esas objeciones planteadas por estas partes interesadas, disponer de información clara sobre el paciente que incluya el motivo de la recomendación y comunicar la recomendación y sus razones de forma clara a los clínicos. Además, quizá convenga barajar estrategias para asegurar que el dabigatrán solo se prescribe a pacientes que no están bien controlados con warfarina.</p>
Monitorización y evaluación	<p>Existen dudas respecto a los costes y los posibles efectos adversos del dabigatrán y preocupación sobre la adherencia a la recomendación. Se debe mantener un control de dichas variables.</p>
Prioridades para la investigación	<p>Se requieren estudios de investigación sobre los riesgos de hemorragia (estudios basados en la población al margen de ensayos con asignación aleatoria). También se necesitan estudios de investigación sobre los inhibidores del dabigatrán.</p>

PERFIL DE EVIDENCIA

Pregunta: Dabigatrán 150 mg dos veces diario *versus* warfarin para fibrilación auricular

Bibliografía (revisiones sistemáticas): Connolly SJ1, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NÚMERO DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPOR-TANCIA
Número de estudios	Diseño De estudio	Riesgo de Sesgo	Inconsisten-cia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consi-deraciones	Con Warfarina	Con Dabigatrán	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Muerte. Seguimiento 2 años (medido con: número de personas muertas)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	Ninguna	487/6022 (7,6%) ²	438/6076 (7,2%)	RR 0,89 (0,79 a 1,01)	8 menos por 1000 (de 17 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ¹	CRITICA
Accidentes cerebrovascular/embolia sistémica. Seguimiento 2 años (medido con: número de personas con ACV/ embolia sistémica)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	Ninguna	202/6022 (3,4%) ²	134/6076 (2,2%)	RR 0,64 (0,54 a 0,82)	11 menos por 1000 (de 6 menos a 15 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ¹	CRITICA
Hemorragia grave. Seguimiento 2 años (medido con: número de personas con hemorragias graves)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	Ninguna	421/6022 (7%) ²	399/6076 (6,6%)	RR 0,94 (0,83 a 1,08)	4 menos por 1000 (de 12 menos a 6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ¹	CRITICA
Infartos de miocardio. Seguimiento 2 años (medido con: número de personas con infarto de miocardio)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ¹	No seria	No seria	Seria ³	Ninguna	75/6022 (1,2%) ²	97/6076 (6,6%)	RR 1,38 (1,00 a 1,91)	4 más por 1000 (de 0 menos a 9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ¹	CRITICA

1: Grupo control (warfarina) sin cegamiento. Calidad disminuida de alta a moderada debido al brazo abierto de warfarina, con su potencial de introducir sesgo de realización y hacer parecer mejor a dabigatrán. (En el ensayo de apixabán y rivaroxabán los pacientes y profesionales sanitarios estaban cegados en ambos brazos. 2: Riesgo promedio del ensayo RE-LY. 3: Disminución de moderada a baja evidencia por imprecisión. Hubo menos de 300 eventos y un amplio intervalo de confianza.