

Subpregunta 1. 5. RIVAROXABÁN 15-20 mg/24 horas comparado con WARFARINA para prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular

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

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

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

Explicaciones

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

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

Referencias

Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* [Online]. 2012 Apr [citado junio 2021];11(4):315-22. URL: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70042-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70042-X)

Lasek-Bal A, Urbanek T, Puz P, Piekarski M. Rivaroxaban in secondary cardiogenic stroke prevention: two-year single-centre experience based on follow-up of 209 patients. *Kardiol Pol* [Online]. 2016 [citado junio 2021];74(5):418-24. URL: <https://doi.org/10.5603/kp.a2015.0207>

Uchiyama S, Atarashi H, Inoue H, Kitazono T, Yamashita T, Shimizu W, et al. Primary and secondary prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: Sub-analysis of the EXPAND Study. *Heart Vessels* [Online]. 2019 Jan [citado junio 2021];34(1):141-50. URL: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s00380-018-1219-0>

Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, et al. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Online]. 2017 Oct [citado junio 2021];74(10):1206-15. URL: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2161>

Paccinaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsivgoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc* [Online]. 2017 Nov [citado junio 2021];6(12):e007034. URL: <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007034>