



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Evaluación de eficacia y seguridad de
Dabigatran y Rivaroxaban, comparados con
Warfarina y otros anticoagulantes orales, en
pacientes con fibrilación auricular**

Reporte N° 137

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Juan Carlos Villar MD, MSc, PhD en Metodología de la Investigación. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Olga Lucía Cortés RN, MSc, PhD en Metodología de la Investigación. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Juan Guillermo Pérez MD. Especialista en Bioética. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Oscar Mauricio Pérez Fernández MD. Especialista en Epidemiología. Universidad del Rosario

Rodolfo Dennis MD, MSc, PhD(c). Especialista en Neumología. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Carmen Cecilia Gómez MD. Especialista en Medicina Interna. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Mónica López MD. Especialista en Cardiología. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Camilo Romero MD. Especialista en Neurología. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Camilo Romero MD. Especialista en Neurología. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Virgil Carballo MD. Especialista en Medicina Interna. Clínica Madre Bernarda. Cartagena.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Luis Hernando Tocarruncho Ariza por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Miguel Hernando Díaz Ortega. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Experto Sénior Evaluación de Seguridad y Efectividad, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o

total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Villas JC, Cortés OL, Pérez JG, Pérez OM, Dennis R, Gómez C, López M, Romero C, Virgil Carballo. Evaluación de eficacia y seguridad de Dabigatran y Rivaroxaban, comparados con Warfarina y otros anticoagulantes orales, en pacientes con fibrilación auricular. Reporte N° 137. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción	9
1. Condición de salud y tecnologías de interés	10
2. Preguntas de evaluación.....	15
2.1. Formulación de la pregunta de evaluación.....	15
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación.....	15
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	17
3. Métodos.....	18
3.1. Criterios de elegibilidad.....	18
3.2. Búsqueda de evidencia	20
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	23
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	23
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	24
3.6. Análisis estadístico.....	25
4. Resultados	27
4.1. Búsqueda de evidencia	27
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	27
4.3. Calidad de la evidencia	27
4.4. Síntesis de la evidencia	32
5. Discusión.....	38
6. Conclusiones.....	44
Referencias bibliográficas	46
Anexos.....	49
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	49
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	50
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	51
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i>).....	54
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	55
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	56
Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	59

Anexo 8. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR)..... 61

Lista de abreviaturas y siglas

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECVM: eventos cardiovasculares mayores

ECV: enfermedad cerebrovascular

EMA: European Medicines Agency

FA: Fibrilación auricular

FANV: Fibrilación auricular no valvular

FDA: Food and Drug Administration

GPC: guía de práctica clínica

HTA: hipertensión arterial

IC95%: intervalo de confianza al 95%

IAM: infarto de miocardio

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

NACO: nuevos anticoagulantes orales

OR: odds ratio

PECOT: acrónimo que refiere a una pregunta específica, cuyos componentes son: pacientes, exposición, comparación, resultados, tiempo

RS: revisión sistemática

RR: riesgo relativo

TFG: tasa de filtración glomerular

Resumen

Introducción: el uso de los nuevos anticoagulantes orales como Dabigatran, Ribaroxaban y Apixaban en pacientes con FA no valvular ha sido evaluado en los estudios RELY, ROCKET-AF y ARISTOTELE, respectivamente. En ellos se demuestra su eficacia en la prevención de embolia, con un perfil de seguridad similar o incluso mejor que la terapia estándar con Warfarina. En los últimos tres años es significativo el número de estudios (revisiones sistemáticas, más que ECA) que se han publicado con estos nuevos anticoagulantes orales. Dada su relativa recién aparición e indicación por las Guías de Práctica Clínica, se hace necesario adelantar una revisión de literatura que permita sintetizar todos estos nuevos conocimientos y poder generar una o varias recomendaciones aplicables a la población colombiana.

Objetivos: sintetizar y evaluar la eficacia y seguridad de Rivaroxaban y Dabigatran en adultos con fibrilación auricular no valvular

Métodos: revisión sistemática de literatura. Se incluyeron estudios de pacientes con fibrilación auricular no valvular en quienes se interviniera con Warfarina o alguno de los nuevos anticoagulantes aprobados en Colombia (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban). El Apixaban solo se tuvo en cuenta como medicamento comparador. Se realizó una búsqueda en los principales recursos bibliográficos (Cochrane, Medline, Embase, LILACS) para revisiones sistemáticas con meta-análisis y meta-análisis en red. Adicionalmente se realizó una búsqueda de ECA y estudios observacionales para meta-analizar y reportar las medidas de efecto que no fueran descritas por las revisiones sistemáticas elegidas, según los desenlaces propuestos por el grupo desarrollador.

Resultados: se seleccionaron 15 estudios de un total de 1840. Se encontraron comparaciones directas entre Rivaroxaban y Dabigatran con Warfarina, así como comparaciones indirectas entre los nuevos anticoagulantes orales para la mayoría de desenlaces propuestos. Para el desenlace primario (ACV isquémico) se encontró beneficio con Dabigatran 150mg en comparación con Warfarina y con Dabigatran 110mg (OR=0,76 (0,58-0,98) y 0,67 (0,53-0,86) respectivamente). Ninguna comparación indirecta fue estadísticamente significativa para eficacia. Tanto Dabigatran (150mg y 110mg) como Rivaroxaban son más seguros que Warfarina para la prevención de hemorragias intracraneales (OR=0,42 (0,28-0,61); 0,30 (0,19-0,46) y 0,64 (0,46-0,88) respectivamente).

Conclusiones: Dabigatran (150 mg) es más eficaz que Warfarina para la prevención de ACV isquémico. Rivaroxaban es más eficaz que Warfarina para la prevención de embolismos sistémicos. El uso de Dabigatran (150 o 110 mg) o de Rivaroxaban es más seguro que Warfarina para la prevención de hemorragias intracraneales. Debido a la falta de comparaciones directas, no es posible afirmar que la eficacia de uno de los NACOS aprobados para su uso en Colombia sea más eficaz que otro. Sin embargo, Dabigatran parece brindar un mayor beneficio clínico neto que Rivaroxaban para esta indicación terapéutica.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente con una mayor prevalencia a medida que se incrementa la edad. Se estima que el 10% de la población por encima de los 80 años tiene FA (5,1 millones de personas en América) (1-3).

Las complicaciones más severas son tromboembolismo arterial, accidente cerebrovascular (ACV), falla cardiaca y muerte. El riesgo de ACV es 5 veces más alto en este grupo de pacientes, tres veces más alto para falla cardiaca y dos veces para mortalidad (8).

La terapia antitrombótica está recomendada para pacientes con FA no valvular que presenten riesgo embólico medido por CHA₂DS₂VASc igual o mayor a 2 o con antecedente de ECV o AIT previo (11) (ACCF/AHA/HRS 2014). A pesar de que la Warfarina es el anticoagulante más comúnmente utilizado, su empleo implica limitaciones dado su estrecho rango terapéutico y exige un monitoreo más constante con pruebas de laboratorio (INR), lo que ha suscitado el advenimiento de nuevos anticoagulantes orales con distintos mecanismos de acción, y diferentes perfiles de seguridad y monitorización, como son el Dabigatran, Rivaroxaban y Apixaban.

El uso de los nuevos anticoagulantes orales como Dabigatran, ribaroxaban y Apixaban en pacientes con FA no valvular ha sido evaluado en los estudios RELY (12), ROCKET-AF (13) y ARISTOTELE, respectivamente. En ellos se demuestra su eficacia en la prevención de embolia, con un perfil de seguridad similar o incluso mejor que la terapia estándar con Warfarina.

En los últimos tres años es significativo el número de estudios que se han publicado con estos nuevos anticoagulantes orales. Dada su relativa recién aparición e indicación por las Guías de Práctica Clínica, se hace necesario adelantar una revisión de literatura que permita sintetizar todos estos nuevos conocimientos y poder generar una o varias recomendaciones aplicables a la población colombiana.

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de Rivaroxaban/Dabigatran para el manejo anticoagulante de pacientes con FA no valvular, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

Este proceso será efectuado por un grupo desarrollador y recibirá retroalimentación por pares expertos antes de su publicación final.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1 Condición de salud

Definición

La fibrilación auricular (FA) se define como una arritmia cardiaca que presenta las siguientes características: electrocardiograma que muestra intervalos RR absolutamente irregulares, ausencia de onda P, y una longitud del ciclo atrial (intervalo entre dos activaciones atriales), cuando son visibles, usualmente variables y menores a 200 milisegundos (frecuencia auricular > 300 por minuto) (1).

Epidemiología

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente, se presenta con una prevalencia de 7,2% en pacientes mayores de 65 años, y de 10,3% en mayores de 75 años, con una incidencia anual de 1,6% según datos del estudio SAFE (*Screening for Atrial Fibrillation in the Elderly*) (2). Existen diferencias étnicas en cuanto a la prevalencia, siendo menos común en poblaciones no-blancas, ajustando por variables asociadas con la presencia de FA (1). Los *Odds Ratio* (OR) ajustados y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para el desarrollo de FA entre negros, asiáticos e hispanicos, teniendo en cuenta la población blanca como referencia, fueron 0.49 (0.47-0.52), 0.68 (0.64-0.72), y 0.58 (0.55-0.61) respectivamente, en un estudio realizado en California (Estados Unidos) (3).

En Colombia la situación no es diferente; se ha reportado una prevalencia global del 1,59%, con un gradiente incremental según la edad, con prevalencias de 0,4%, 0,72%, 2,26%, 4,94%, y 8,17% para los grupos etarios de 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79 años y ≥ 80 años, respectivamente; el 57,3% de los pacientes fueron hombres y el 86% corresponde a FA no valvular (FANV) (4).

Evaluación clínica, diagnóstico y desenlaces de importancia

La FA es una arritmia cardiaca que puede cursar asintomática en muchos pacientes (silente), pudiéndose detectar solo hasta que se presente una complicación derivada de la misma, como un ataque cerebrovascular (ACV) (1). Es por ello que la primera recomendación para la detección oportuna de FA antes del primer ACV, es la palpación del pulso en pacientes de 65 años o mayores, seguida por la realización de un electrocardiograma (ECG) en aquellos con pulso irregular (recomendación clase I, nivel de evidencia B) (5).

Otras manifestaciones clínicas de la FA son variables y dependen de muchos factores, incluyendo la frecuencia ventricular, función cardiaca, patologías concomitantes y precepciones individuales de cada paciente. La mayoría experimentan palpitaciones, sin embargo presíncope o síncope, fatiga y disnea son menos frecuentes. Algunos podrían

tener una función ventricular izquierda disminuida, secundario a respuesta ventricular elevada persistentemente, lo que puede llevar a falla cardíaca, congestión, con síntomas relacionados con estas condiciones secundarias. Puede aparecer dolor torácico (por injuria miocárdica asociada a taquiarritmia o embolia), disnea (relacionada con falla cardíaca y congestión pulmonar), síncope y disminución de la tolerancia al ejercicio (6).

El diagnóstico de la FA se realiza con los hallazgos electrocardiográficos ya descritos previamente en la definición. Las guías actuales para el diagnóstico y tratamiento de FA recomiendan la documentación por ECG (recomendación clase I, nivel de evidencia C) (7).

Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de FA son la edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, infarto de miocardio, falla cardíaca, enfermedad valvular (principalmente mitral), enfermedad del tórax, infección, entre otras (1).

La FA se clasifica de acuerdo a la duración y presentación clínica de la siguiente manera (7):

- FA paroxística: aquella que termina espontáneamente o con intervención dentro de los primeros 7 días de inicio, con episodios que pueden recurrir con frecuencia variable
- FA persistente: FA continua que se sostiene por más de 7 días
- FA persistente de larga data ("longstanding"): FA continua de más de 12 meses de duración
- FA permanente: cuando ha habido una decisión conjunta entre médico y paciente para detener futuros intentos de restaurar o mantener el ritmo sinusal.
- FA no valvular (FANV): se presenta en ausencia de estenosis mitral reumática, una válvula mecánica o biológica o reparación mitral.

La FA tiene una alta carga de morbilidad y mortalidad, tanto por efectos cardiovasculares de la arritmia, como por el tratamiento. La principal complicación de la FA es el ACV. El riesgo embólico de accidente isquémico transitorio (AIT) o ACV difiere, y se han establecido grupos bien definidos que tienen mayor riesgo (edad avanzada, género femenino, antecedente de ACV o AIT, enfermedad vascular, HTA, falla cardíaca o diabetes mellitus) (5). Por lo anterior se ha creado un sistema de clasificación que reúne las variables más importantes que permite categorizar los pacientes según riesgo de embolia y dirigir el tratamiento (5,7). Este sistema de clasificación es el CHA₂DS₂-VASc, que es un acrónimo del inglés y reúne los factores de riesgo embólicos más importantes. La presencia de cada uno en un paciente determinado da un puntaje así (7):

- C: falla cardíaca o FEVI \leq 35% (1 punto)
- H: HTA (1 punto)
- A₂: edad \geq 75 años (2 puntos)
- D: diabetes mellitus (1 punto)

- S₂: ACV previo (2 puntos),
- V: IAM previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica (1 punto)
- A: edad ente 65-74 años (1 punto)
- S: género femenino (1 punto)

Tratamiento: prevención de embolia

Los objetivos principales del tratamiento de la FA son la prevención de embolia, el control del ritmo y el control de la respuesta ventricular. La presencia de FA, es un factor de riesgo independiente para el ACV. En pacientes con ACV, la presencia de FA aumenta la morbimortalidad, la estancia hospitalaria, la discapacidad y disminuye la tasa de salidas a casa, comparado con quienes no tienen FA (8). Es por ello que la prevención de embolismo, es una parte fundamental del tratamiento de pacientes con FA. Históricamente, los medicamentos utilizados para lograr este objetivo son agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico y agentes antitrombóticos, como la Warfarina y sus derivados (1).

Los precursores de la Warfarina fueron descubiertos a partir de trastornos hemorrágicos en vacunos por la ingestión de trébol cloroso descompuesto en 1924, pero sólo hasta 1948 se produce un fármaco sintético potente: la Warfarina, por la *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF), de donde deriva su nombre (9). En FA, la Warfarina ha demostrado ampliamente su utilidad en la prevención de ACV reduciendo el riesgo en un 64% y la mortalidad en un 26% al compararse con placebo (1) y se asocia a una reducción de riesgo de ACV del 39% en estudios contra terapia antiplaquetaria (10).

Desde hace algunos años, se han venido introduciendo nuevos anticoagulantes orales (NACO), que han tenido resultados de eficacia y seguridad comparables a la Warfarina, para el tratamiento en pacientes con FANV. Así, agencias reguladoras en diferentes continentes y en Colombia han aprobado su uso en FANV. Tal es el caso del Dabigatran, el Rivaroxaban y el Apixaban. Estos NACO han abierto un nuevo campo de investigación y han dado nuevas opciones terapéuticas a los pacientes con este tipo de arritmia (11).

Las recomendaciones actuales de prevención de embolismo en pacientes con FA se basan en el riesgo individual de cada uno según CHA₂DS₂-VASc. Se recomienda terapia anticoagulante para pacientes con FANV y ACV previo, AIT previo o un puntaje de 2 o mayor en la escala CHA₂DS₂-VASc (recomendación clase I, nivel de evidencia B). Las opciones incluyen Warfarina para un INR objetivo de 2 a 3 (nivel de evidencia A), Dabigatran (nivel de evidencia B) y Rivaroxaban (nivel de evidencia B). En pacientes que reciban tratamiento con Warfarina, en quienes no se logre mantener un nivel de INR terapéutico, es recomendado el uso de Dabigatran, Rivaroxaban o Apixaban. Las dosis recomendadas del tratamiento con los NACO, varían según la función renal. Para Warfarina, la dosis es variable en función del nivel de INR (7).

Las recomendaciones para el manejo del ritmo y el control de frecuencia, se alejan del alcance de este documento, por lo que no se ha incluido en el informe.

1.2 Tecnologías en salud de interés

Dabigatran:

El Dabigatran es inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina, la cual permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación. Su inhibición impide la formación de trombos. Adicionalmente interfiere con los múltiples efectos de la trombina como: activación de otros factores de la coagulación (V, VIII, XI y XII,) activación plaquetaria e inhibición de la fibrinólisis (11).

En FANV, el estudio RE-LY (*Randomized Evaluación of Long-term anticoagulant therapy with Dabigatran etexilate*), fue un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de fase III, que evaluó dos dosis de Dabigatran etexilato (150 mg dos veces al día o 110 mg dos veces al día) versus Warfarina a dosis ajustada (abierto) con INR objetivo entre 2 – 3. Los resultados de este estudio mostraron que las dosis de 150 mg dos veces al día de Dabigatran fueron superiores que la Warfarina para la prevención de ECV y embolismo sistémico, sin diferencias significativas en el desenlace primario de seguridad de sangrado mayor. Se observó también en este estudio una mayor tasa no significativa de infarto de miocardio en ambos grupos de Dabigatran, comparado con Warfarina (12). Debido a los resultados de este estudio, Dabigatran fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de pacientes con FANV y prevención de ACV y embolismo sistémico (5,7).

La dosis recomendada de Dabigatran en FANV es de 150 mg vía oral cada 12 horas para pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) > de 30 cc/min. En pacientes con compromiso severo de la función renal (TFG < 30 cc/min) la dosis recomendada es de 75 mg cada 12 horas, pero no está validada en estudios prospectivos; algunos países usan la dosis de 110 mg cada 12 horas, bajo la misma consideración. No se recomienda el uso de Dabigatran en pacientes con TFG < 15 cc/min a ninguna dosis (7)

Rivaroxaban:

Es un inhibidor directo del factor Xa, selectivo, de uso oral. El factor Xa representa la convergencia de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. Una molécula de factor Xa activado, eventualmente lleva a la conversión de hasta 1000 moléculas de protrombina en trombina. Los inhibidores del factor Xa, bloquean tanto el factor Xa libre como también el factor Xa combinado con el complejo protrombinasa (11).

El estudio más representativo del uso de Rivaroxaban en pacientes con FANV es el estudio ROCKET-AF, el cual fue un ensayo clínico fase III, doble ciego, que aleatorizó pacientes con FANV para recibir Rivaroxaban 20 mg una vez al día (15 mg día para pacientes con TFG

entre 30-49cc/min) versus Warfarina. Los resultados mostraron no inferioridad para los desenlaces primarios de ACV y embolismo sistémico, sin reducción en las tasas de mortalidad o ACV isquémico pero con una reducción significativa en ACV hemorrágico y hemorragia intracranéa en los análisis por intención de tratar. En los desenlaces primarios de seguridad (sangrado mayor y clínicamente relevante no mayor) no se encontraron diferencias significativas, pero hubo una reducción significativa en sangrados fatales en el grupo de Rivaroxaban (13), que ha sido aprobado por la FDA y la EMA para la prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con FANV (5,7).

La dosis recomendada de Rivaroxaban en FANV es de 20 mg cada 24 horas para pacientes TFG > 50 cc/min, y 15 mg cada 24 horas para pacientes con TFG > 15 cc/min. No está recomendado su uso para compromiso severo de la función renal < 15 cc/min (7).

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de la pregunta de evaluación

Para la formulación de la pregunta PICO partimos de la necesidad del Ministerio de Salud de evaluar los dos medicamentos, Dabigatran y Rivaroxaban y de una población específica como lo eran los pacientes con fibrilación auricular. Tanto los medicamentos comparadores como los desenlaces fueron definidos por el primer panel de socialización.

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

Para el refinamiento se realizó una primera reunión con expertos temáticos (de las áreas de Medicina Interna, Cardiología y Neurología) y un representante de la comunidad. Este proceso se hizo para adaptar la pregunta inicial a las consideraciones del grupo desarrollador. En esta parte del proceso la discusión se llevó a cabo sin conocimiento de los estudios que finalmente se utilizarían para la extracción de la información.

Durante la deliberación, se tomaron las siguientes consideraciones respecto a cada uno de los componentes de la pregunta PICO:

Población: personas adultas con fibrilación auricular de origen no valvular y que tuvieran indicación de anticoagulación oral. No se discrimina entonces por tipo de riesgo (evaluada según CHA₂DS₂-VASc) ni se tienen en cuenta subpoblaciones (como lo serían subgrupos según función renal o edad); esto debido a que la anticoagulación en la práctica se resume a un balance que hace el médico entre las características del paciente, su riesgo y los conocimientos actuales de la terapia anticoagulante.

Intervención: para la intervención se decidió incluir únicamente Dabigatran y Rivaroxaban dadas las necesidades del Ministerio de Salud

Comparadores: el panel consideró inicialmente tener como comparadores a otros medicamentos anticoagulantes orales. Esto excluye antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes parenterales como las heparinas y otro tipo de intervenciones no farmacológicas para la prevención de ACV en pacientes con FA (ablación, cierre quirúrgico de la auriculilla). Además que cumplieran con los siguientes criterios: a) Estar aprobados en Colombia por el INVIMA y b) permitir comparaciones cabeza-cabeza de tal forma que Dabigatran y Rivaroxaban también fueran comparadores del otro. Los medicamentos comparadores se resumen en el cuadro 1. Warfarina es tanto el comparador estándar en la actualidad como el medicamento más comúnmente utilizado para esta indicación. En cuanto a la inclusión de Apixaban se describió que su eficacia en la prevención de ACV ha sido demostrada en el estudio ARISTOTLE e ingresó dentro de los medicamentos indicados en esta población por la Guía NICE de 2013; son criterios suficiente para permitir su

inclusión como un nuevo anticoagulante que pueda ser comparado con las intervenciones aquí formuladas.

Desenlaces: para los desenlaces se partió de tener los dos aspectos a evaluar por separado, la eficacia y la seguridad. Cada uno de los integrantes proponía desenlaces y estos eran debatidos para su inclusión final. Se determinó que el desenlace primario sería la prevención de ACV de origen isquémico. La priorización de este como de los demás desenlaces se hizo por votación como se puede observar en el punto 2.3.

Finalmente, la pregunta de investigación quedó formulada como sigue:

¿En adultos con Fibrilación Auricular no valvular, con indicación de anticoagulación oral, cuál es la eficacia y seguridad de Dabigatran/Rivaroxaban comparado con Warfarina u otros anticoagulantes orales aprobados en Colombia para dicha indicación?

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

P	Adultos con Fibrilación Auricular no valvular con indicación médica de anticoagulación para prevención 1ª y 2ª de fenómeno tromboembólico cerebral.
I	Rivaroxaban o Dabigatran en dosis ajustadas a las características clínicas del paciente
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Warfarina en rangos terapéuticos óptimos la mayor parte del tiempo de uso ▪ Nuevos anticoagulantes orales aprobados por INVIMA para su uso en Colombia (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban)
O	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Accidente cerebrovascular isquémico ▪ Muerte por causa cardiovascular ▪ Discapacidad ▪ Muerte por todas las causas ▪ Otros embolismos ▪ Infarto agudo de miocardio no fatal ▪ Hospitalizaciones o visitas a urgencias ▪ Hemorragia intracraneal ▪ Sangrado mayor extracraneal ▪ Sangrado menor ▪ Eventos adversos no relacionados con sangrado ▪ Adherencia a la medicación

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Desenlace	Media	DE	Mediana	Clasificación GRADE
ACV isquémico	8,5	0,8	9	Critico
Muerte por causa CV	8,4	1,2	9	Critico
Discapacidad	7,5	1,6	8	Critico
Muerte por todas las causas	7,5	1,9	8,5	Critico
Otros embolismos	6,5	1,2	6,5	Importante
IAM no fatal	6,9	1,5	6,5	Importante
Hospitalizaciones o visitas a urgencias	5,4	1,7	5,5	Importante
Hemorragia intracraneal	8,3	0,9	8,5	Critico
Sangrado mayor extracraneal	7,6	0,9	7	Critico
Sangrado menor	3,6	1,7	3,5	No importante
Eventos adversos no relacionados con sangrado	3,1	1,2	3	No importante
Adherencia a la medicación	6,9	1,8	7	Critico

3. Métodos

3.1. Criterios de elegibilidad

El proceso de consolidación de la pregunta PICO y los pasos siguientes para la extracción de la información se muestran en el Anexo 9 "Metodología".

A partir de la pregunta de evaluación validada definimos los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Adultos con Fibrilación Auricular no valvular con indicación médica de anticoagulación para prevención 1ª y 2ª de fenómeno tromboembólico cerebral.

Subgrupos

No aplica.

Tecnologías de interés

Rivaroxaban o Dabigatran en dosis ajustadas a las características clínicas del paciente

Comparadores

- Warfarina en rangos terapéuticos óptimos la mayor parte del tiempo de uso
- Otros anticoagulantes orales aprobados para dicha indicación

Desenlaces

- Accidente cerebrovascular isquémico
- Muerte por causa cardiovascular
- Discapacidad
- Muerte por todas las causas
- Otros embolismos
- Infarto agudo de miocardio no fatal
- Hospitalizaciones o visitas a urgencias
- Hemorragia intracraneal

- Sangrado mayor extracraneal
- Sangrado menor
- Eventos adversos no relacionados con sangrado
- Adherencia a la medicación

Tiempo

El tiempo de medición de los desenlaces se tomará según el tiempo máximo registrado en los estudios incluidos

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán considerados.
- Idioma de publicación: sin restricción.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación:
 - Revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
 - Estudios primarios: sin restricción. En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización (ver sección "Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos"), la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
- Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
- Diseño: se priorizará la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomarán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se trate de una revisión sistemática. En caso de no identificar evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudirá de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas.

Si aplica la actualización de una revisión sistemática (ver sección “Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos”), la elegibilidad de los nuevos estudios primarios se determinará con base en el listado de estudios incluidos/excluidos y los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que sea objeto de la actualización.

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno diferente al no ajuste dentro de los parámetros de la pregunta PICO

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Se realizará una búsqueda de Guías de Práctica Clínica en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse
- TRIP Database

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos clínicos, se consultarán además de las anteriores, las siguientes bases de datos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

La literatura gris se buscará adicionalmente en la base de datos de Google Scholar.

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “fibrilación atrial”, “Dabigatran” y “Rivaroxaban”. La estrategia de búsqueda estará compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementará con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitará empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia se validará mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptará para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones se limitará a literatura publicada en los últimos 5 años. Para la búsqueda de estudios primarios no aplicará ninguna restricción en la fecha de publicación, excepto cuando se trate de la actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos, la búsqueda se restringirá a la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.

Las búsquedas se realizarán sin restricción de idioma.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se publicó información acerca de la ETE en la página web del IETS con el fin de recibir evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Se realizó una búsqueda utilizando los términos clave en Google Scholar para identificar otras publicaciones no existentes en las bases de datos principales o trabajos de grado relativos al tema.

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática
Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos serán objeto de una actualización en la búsqueda de nuevos estudios, de la siguiente forma:

- a) Revisiones sistemáticas con fecha de la última búsqueda de literatura mayor a 5 años:
 - Se buscarán nuevos ensayos clínicos mediante la herramienta “Related citations in PubMed”, tomando de referencia los tres estudios de más reciente publicación incluidos en la revisión.
 - Se realizará una búsqueda en CENTRAL y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal, limitada entre la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
 - Se realizará una consulta con los expertos temáticos indagando sobre la existencia de estudios adicionales a los incluidos en la revisión y evaluando la vigencia de las conclusiones de la revisión.
- b) Revisiones sistemáticas con sesgos en los métodos de búsqueda (esto es, cuando la revisión no incluye las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y al menos otro método de búsqueda complementario) o revisiones con evidencia de sesgo de publicación: se realizará una búsqueda sin restricción en la fecha de publicación, incluyendo las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y al menos un método de búsqueda complementario.
- c) Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red (múltiples comparaciones): se realizará una búsqueda en CENTRAL y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal, limitada entre la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual, enfocada en identificar ensayos clínicos con comparaciones directas (cabeza a cabeza) entre las tecnologías de interés.

Se llevará a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) - Reino Unido

- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

3.2.4. Gestión documental

Para cada búsqueda se generará un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados serán almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se descargarán en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminarán las publicaciones duplicadas.

Los resultados de este paso se resumirán mediante el diagrama de flujo PRISMA.

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias serán tamizadas por dos revisores de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisará el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores serán resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizará la selección de estudios; para esto, un revisor verificará que el estudio cumpla los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identifiquen múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomará en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se resumirán mediante el diagrama de flujo PRISMA.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por dos expertos metodólogos, las discrepancias serán resueltas con un tercer experto. Se utilizará para ello, según el tipo de estudio las siguientes herramientas:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: AMSTAR.
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red: herramienta ISPOR.
- Ensayos clínicos: herramienta riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.
- Estudios de cohortes: herramienta SIGN.

La información será extraída de manera independiente por tres evaluadores (OLC, JGP y OMP). Se crearán tres formatos de extracción de información para las Guías de Práctica Clínica, Revisiones Sistemáticas o Meta-análisis en red y Ensayos clínicos o Cohortes. Del total de estudios incluidos para extracción de datos, se seleccionarán de manera aleatoria 2 estudios para hacer una evaluación de concordancia entre los dos evaluadores. Si se encuentran diferencias de más del 30% se seleccionarán otros 2 estudios para evaluar nuevamente la concordancia y así sucesivamente. Las diferencias se resolverán por consenso entre los expertos metodólogos.

Se incluirá en el reporte un perfil de evidencia GRADE cuando se disponga de estudios comparativos, en cualquiera de los siguientes escenarios:

- La revisión sistemática seleccionada incluya un perfil de evidencia GRADE para las comparaciones y desenlaces de interés.
- Se realice un meta-análisis *de novo* (clásico, indirecto o en red).

Los perfiles de evidencia GRADE estarán compuestos únicamente por aquellos desenlaces considerados como críticos para la toma de decisiones.

La calidad de la evidencia para cada desenlace y la calidad global (del cuerpo de la evidencia) se determinará aplicando la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los estimadores del efecto serán extraídos y resumidos a partir de las revisiones sistemáticas que obtengan el mejor puntaje en su evaluación con AMSTAR. En caso de haber más de una revisión sistemática con igual puntaje con AMSTAR, se tomará como fuente de evidencia la revisión que tenga la más reciente fecha de búsqueda de literatura o mayor precisión en la estimación del efecto. Esta evaluación de calidad se realizará a los estudios que se incluyan por contener alguno o varios elementos en cada uno de los componentes PICO. Es decir, para aquellos estudios que no contengan resultados para alguno de los desenlaces que nosotros propusimos, serán excluidos.

Se considerará pertinente incluir más de una revisión si la evidencia provista por cada publicación es complementaria en términos de comparaciones y desenlaces. Se incluirá para cada caso el tamaño estimado del efecto, su precisión y estimador de heterogeneidad cuando esté disponible. Se considerará como heterogeneidad baja aquellos metanálisis con una prueba estadística de $I^2 > 0,5$ y como heterogeneidad alta aquellos con $I^2 \geq 0,5$. En

el caso de revisiones sistemáticas de estudios observacionales, idealmente se incluirán las medidas del efecto ajustadas por factores de confusión.

En caso de contar únicamente con una revisión sistemática de baja calidad, se reportarán los efectos de los estudios primarios con mayor ponderación en el meta-análisis.

Para el caso de los metanálisis en red, no se considerarán válidas las probabilidades de *rankings* de tratamientos, si el efecto ajustado de la tecnología de interés contra placebo no es significativo.

Las características de los estudios seleccionados serán resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentarán en formato narrativo o en tablas de resumen de evidencia.

Todo el proceso estará a cargo de un revisor y se complementará con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

3.6. Análisis estadístico

En caso de identificar nuevos ensayos clínicos para una revisión sistemática seleccionada como fuente de evidencia, se evaluará la pertinencia de actualizar el meta-análisis para las comparaciones y desenlaces de interés, verificando en primera instancia que no exista heterogeneidad importante entre los estudios a combinar en términos clínicos (población, intervenciones, comparadores y desenlaces) y metodológicos (de diseño de los estudios). Si al agrupar los nuevos estudios con los ya incluidos en la revisión se obtiene un índice de inconsistencia (I^2) menor que 50% se procederá a la estimación de una nueva medida combinada del efecto. En caso de encontrar alta inconsistencia ($I^2 \geq 50\%$) no se actualizará el meta-análisis. En su lugar, se presentará el rango de efectos por desenlace, de acuerdo con el estimador reportado por los estudios primarios.

Si no se cuenta con una estimación combinada del efecto y se identifica más de un ensayo clínico para una comparación y desenlace de interés, se considerará realizar un meta-análisis *de novo* bajo las mismas consideraciones descritas.



4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se encontró un total de 1770 referencias. Los resultados se dividieron en revisiones sistemáticas (882 referencias) y ECA + estudios observacionales (888 referencias). Esto con el fin de partir de las revisiones sistemáticas como primera fuente de información. En el anexo 3 se encuentran las estrategias de búsqueda para cada una de las bases bibliográficas.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

En el anexo 4 se encuentra el proceso de tamización de referencias y selección de estudios finales. Del total de 882 revisiones sistemáticas, se excluyeron 837 estudios por no tratarse de revisión sistemática (593), no contener la intervención (55) o la población de interés (130) o por tratarse de resúmenes en eventos científicos (59). Se evaluaron en texto completo 35 revisiones sistemáticas. Se excluyeron 20 por tener la población de interés en combinación con otro tipo de población (3), no tener metanálisis o datos suficientes para su elaboración (1) y por no contener los desenlaces de interés (16). Finalmente se seleccionaron 6 revisiones por tener el mayor puntaje con las herramientas AMSTAR o ISPOR (según el tipo de estudio) y por contener los desenlaces de interés. En el anexo 5 y el anexo 6 se listan las referencias incluidas y excluidas, respectivamente.

4.3. Características de los estudios y calidad de la evidencia

Los anexos 7 y 8 muestran la evaluación de calidad según AMSTAR e ISPOR para las revisiones sistemáticas (con metanálisis o metanálisis en red, respectivamente). A continuación se muestran los estudios que cumplieron los criterios de inclusión y que fueron seleccionados para la extracción de la información:

Identificación del estudio	Assiri 2013
Tipo de estudio	Revisión sistemática y metanálisis en red
Objetivo	Evaluar eficacia y seguridad de aspirina, Warfarina, Apixaban, Dabigatran, edoxaban y Rivaroxaban en pacientes con fibrilación auricular
Estudios incluidos	21 estudios clínicos aleatorizados; 80.906 sujetos de investigación
Intervenciones (número de estudios)	Apixaban (3), aspirina (9), Aspirina y clopidogrel (2), aspirina y Warfarina (1), Dabigatran (2: estudios RE-LY y PETRO), edoxaban (3), Rivaroxaban (1: estudio Rocket AF)
Desenlaces evaluados	ACV isquémico y hemorrágico, ACV isquémico fatal y no fatal, muerte vascular, muerte por todas las causas, sangrado mayor, sangrado menor, hemorragia intracraneal.

Reporte del tamaño de efecto estimado	Riesgo relativo (no reporta datos de heterogeneidad)
Calidad global (ISPOR)	Alta

Identificación del estudio	Bruins Slot 2014
Tipo de estudio	Revisión sistemática y metanálisis
Objetivo	Evaluar eficacia y seguridad de los inhibidores del factor Xa versus antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular
Estudios incluidos	10 estudios clínicos aleatorizados; 42.078 sujetos de investigación
Intervenciones (número de estudios)	Apixaban (2), betrixaban (1), darexaban (2), edoxaban (2), indaparinox (1), Rivaroxaban (2: estudios Rocket AF y J-Rocket AF)
Desenlaces evaluados	ACV (isquémico y hemorrágico) y otros embolismos, ACV (isquémico y hemorrágico), ACV isquémico, ACV isquémico fatal o discapacitante, embolismos sistémicos, sangrado mayor, hemorragia intracraneal, sangrado menor, infarto de miocardio, muerte vascular, muerte por todas las causas
Reporte del tamaño de efecto estimado	<i>Odds Ratio</i>
Calidad global (AMSTAR)	Alta

Identificación del estudio	Dogliotti 2014
Tipo de estudio	Revisión sistemática y metanálisis en red
Objetivo	Evaluar eficacia y seguridad de medicamentos antitrombóticos en pacientes con fibrilación auricular
Estudios incluidos	20 estudios clínicos aleatorizados; 79.808 sujetos de investigación
Intervenciones (número de estudios)	Apixaban (2), aspirina (5), Aspirina y clopidogrel (2), aspirina y Warfarina (1), Dabigatran (1: estudio RE-LY), Rivaroxaban (1: estudio Rocket AF), Warfarina (8)
Desenlaces evaluados	ACV isquémico y hemorrágico, ACV isquémico y embolismo sistémico, muerte por todas las causas, sangrado mayor
Reporte del tamaño de efecto estimado	<i>Odds Ratio</i>
Calidad global (ISPOR)	Alta

Identificación del estudio	Mitchell 2013
Tipo de estudio	Revisión sistemática y metanálisis en red
Objetivo	Evaluar eficacia y seguridad relativa de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular
Estudios incluidos	41 ECA cumplieron los criterios de inclusión; 3 ECA para la realización de las comparaciones indirectas, 50.578 sujetos de investigación
Intervenciones (número de estudios)	Acenocumarol (4), Apixaban (2), aspirina (2), Aspirina y clopidogrel (2), aspirina y Warfarina (1), AZD0837 (1), dalteparina (1), Dabigatran (2), edoxaban (2), flunidiona (1), idraparinox (1), Rivaroxaban (1), Warfarina (16), ximelagatran (3), YM150 (1)
Desenlaces evaluados	ACV isquémico y hemorrágico y embolismo sistémico, ACV isquémico y hemorrágico, embolismo sistémico, infarto de miocardio, muerte por todas las causas, ACV fatal, ACV discapacitante, ACV no discapacitante, hemorragia intracraneal, sangrado mayor, sangrado gastrointestinal, sangrado no mayor relevante clínicamente, cualquier sangrado, otro sangrado mayor, discontinuación.
Reporte del tamaño de efecto estimado	<i>Hazard Ratio</i>
Calidad global (ISPOR)	Alta

Identificación del estudio	Salazar 2014
Tipo de estudio	Revisión sistemática y metanálisis
Objetivo	Evaluar eficacia y seguridad de la anticoagulación a largo plazo utilizando inhibidores directos de la trombina versus antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular
Estudios incluidos	8 estudios clínicos aleatorizados; 27.557 sujetos de investigación
Intervenciones (número de estudios)	AZD0837 (2), Dabigatran (3: RE-LY, PETRO, NCT01136408), ximelagatran (3)
Desenlaces evaluados	ACV isquémico y muerte vascular, hemorragia fatal y no fatal, eventos adversos que llevan a la discontinuación, evento adverso serio, hepatotoxicidad, mortalidad por cualquier causa
Reporte del tamaño de efecto estimado	<i>Odds Ratio</i>
Calidad global (AMSTAR)	Alta

Perfiles de evidencia GRADE para los desenlaces críticos

Comparación Rivaroxaban versus Warfarina (Bruins Slot 2014)											
No. de estudios/n	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	No. de eventos / No. de pacientes (%)		Efecto		
							Intervención	Comparador	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]	
Desenlace: ACV isquémico											
15417 (2 estudios)	Ensayos clínicos aleatorizados	No	No	No	No	No detectado	156/7698 (2%)	178/7719 (2.3%)	OR 0.88 (0.71 to 1.09)	3 menos por 1000 (de 7 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕
Desenlace: Muerte cardiovascular											
15417 (2 estudios)	Ensayos clínicos aleatorizados	No	No	No	No	No detectado	176/7698 (2.3%)	195/7719 (2.5%)	OR 0.90 (0.73 to 1.11)	2 menos por 1000 (de 7 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊕
Desenlace: Muerte por todas las causas											
15417 (2 estudios)	Ensayos clínicos aleatorizados	No	No	No	No	No detectado	215/7698 (2.8%)	255/7719 (3.3%)	OR 0.84 (0.70 to 1.01)	5 menos por 1000 (de 10 menos a 0 más)	⊕⊕⊕⊕
Desenlace: Hemorragia intracraneal											
18358 (2 estudios)	Ensayos clínicos aleatorizados	No	No	No	No	No detectado	52/9231 (0.56%)	123/9127 (1.3%)	OR 0.42 (0.30 to 0.58)	8 menos por 1000 (de 6 menos a 9 menos)	⊕⊕⊕⊕
Calidad global	Alta										

Comparación: Dabigatran versus Warfarina (Salazar 2014)											
No. de estudios/n	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia
							No. de eventos / No. de pacientes (%)		Efecto		
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	[Intervención]	[Comparador]	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]	
Desenlace: ACV isquémico											
18509 (3 estudios)	Ensayos clínicos aleatorizados	Serio (1)	No	No	No	No detectado	886/12355 (7.2%)	487/6154 (7.9%)	OR 0.9 (0.8 to 1.01)	7 menos por 1000 (de 15 menos a 1 más)	⊕⊕⊕

(1): La administración de Warfarina fue abierta.

⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto.

Tomado de The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

4.4. Síntesis de la evidencia sobre los efectos de la tecnología de interés

A continuación se muestran los tamaños de efecto estimados para los desenlaces de interés por parte del grupo desarrollador. Se incluyen tanto las comparaciones directas como las comparaciones indirectas provenientes de metanálisis en red. Para los desenlaces a) hospitalización o visitas a urgencias y b) eventos adversos no relacionados con sangrado, no se encontró información a partir de los estudios incluidos en esta revisión.

Desenlaces	Dabigatran 150 vs. Warfarina	Dabigatran 110 vs. Warfarina	Dabigatran (cualquier dosis) vs. Warfarina	Dabigatran 150mg vs. Dabigatran 110mg	Rivaroxaban vs. Warfarina
ACV isquémico	0,76 (0,58-0,98)	1,12 (0,90-1,42)	ND	0,67 (0,53-0,86)	0,88 (0,71-1,09)↑
Muerte por causa CV	ND	ND	1,41 (0,77-2,56)	ND	0,9 (0,73-1,11)↑
Discapacidad	0,77 (0,54-1,09)	1,12 (0,81-1,53)	ND	0,69 (0,49- 0,97)	0,77 (0,52-1,16)
Muerte por todas las causas	0,88 (0,53-1,43)	0,91 (0,56-1,46)	0,9 (0,8-1,01)↓	0,7 (0,44-1,10)	0,84 (0,7-1,01)↓
Otros embolismos	0,65 (0,31-1,31)	0,71 (0,35-1,39)	ND	0,92 (0,43-1,95)	0,26 (0,11-0,64)
IAM no fatal	1,27 (0,94, 1,73)	1,28 (0,96, 1,74)	ND	1,03 (0,77- 1,39)	0,92 (0,73- 1,16)↓

a. Comparaciones directas: Desenlaces de eficacia (tamaño estimado del efecto (95% IC)).

ND (No Disponible): No se identificaron revisiones que hayan evaluado el desenlace para la comparación.

↓: Heterogeneidad baja; ↑: Heterogeneidad alta; en las celdas restantes no se reportó/no aplica el cálculo de la heterogeneidad para los tamaños de efecto estimado.

Referencias: Comparaciones directas - Desenlaces de eficacia

Desenlaces	Dabigatran 150 vs. Warfarina	Dabigatran 110 vs. Warfarina	Dabigatran (cualquier dosis) vs. Warfarina	Dabigatran 150mg vs. Dabigatram 110mg	Rivaroxaban vs. Warfarina
ACV isquémico	Mitchell 2013	Mitchell 2013	ND	Mitchell 2013	Bruins Slot 2014
Muerte por causa CV	ND	ND	Assiri 2013	ND	Bruins Slot 2014
Discapacidad	Mitchell 2013	Mitchell 2013	ND	Mitchell 2013	Mitchell 2013
Muerte por todas las causas	Dogliotti 2014	Dogliotti 2014	Salazar 2014	Dogliotti 2014	Bruins Slot 2014
Otros embolismos	Mitchell 2013	Mitchell 2013	ND	Mitchell 2013	Bruins Slot 2014
IAM no fatal	Mitchell 2013	Mitchell 2013	ND	Mitchell 2013	Mitchell 2013

ND (No Disponible): No se identificaron revisiones que hayan evaluado el desenlace para la comparación.

b. Comparaciones directas: Desenlaces de seguridad (tamaño estimado del efecto (95%

Desenlaces	Dabigatran 150 vs. Warfarina	Dabigatran 110 vs. Warfarina	Dabigatran (cualquier dosis) vs. Warfarina	Dabigatran 150mg vs. Dabigatram 110mg	Rivaroxaban vs. Warfarina
Hemorragia intracraneal	0,42 (0,28-0,61)	0,30 (0,19-0,46)	ND	ND	0,64 (0,46-0,88)↓
Sangrado mayor extracraneal	1,09 (0,94-1,27)	0,95 (0,82-1,11)	ND	ND	1,13 (0,97-1,33)
Descontinuación ¹	1,37 (1,26- 1,50)	1,32 (1,21, 1,45)	ND	1,04 (0,96-1,12)	1,08 (1,01- 1,15)
Sangrado menor	0,91 (0,85- 0,97)	0,79 (0,74-0,84)	ND	1,16 (1,08-1,24)	1,03 (0,39- 2,7)

IC)).

ND (No Disponible): No se identificaron revisiones que hayan evaluado el desenlace para la comparación.

1. En los estudios el desenlace relacionado a adherencia se reportó como descontinuación del medicamento.

↓: Heterogeneidad baja; ↑: Heterogeneidad alta; en las celdas restantes no se reportó/no aplica el cálculo de la heterogeneidad para los tamaños de efecto estimado.

Referencias: Comparaciones directas - Desenlaces de seguridad

Desenlaces	Dabigatran 150 vs. Warfarina	Dabigatran 110 vs. Warfarina	Dabigatran (cualquier dosis) vs. Warfarina	Dabigatran 150mg vs. Dabigatram 110mg	Rivaroxaban vs. Warfarina
Hemorragia intracraneal	Mitchell 2013	Mitchell 2013	ND	ND	Bruins Slot 2014
Sangrado mayor extracraneal	Mitchell 2013	Mitchell 2013	ND	ND	Mitchell 2013
Descontinuación	Mitchell 2013	Mitchell 2013	ND	Mitchell 2013	Mitchell 2013
Sangrado menor	Conolly 2009*	Conolly 2009	ND	Conolly 2009	Assiri 2013

* Los datos son provistos por un solo estudio de buena calidad.

ND (No Disponible): No se identificaron revisiones que hayan evaluado el desenlace para la comparación.

c. Comparaciones indirectas: Desenlaces de eficacia (tamaño estimado del efecto (95% IC)).

Desenlaces	Rivaroxaban vs. Dabigatran 150	Rivaroxaban vs. Dabigatran 110	Apixaban vs. Dabigatran 150	Apixaban vs. Dabigatran 110	Apixaban vs. Rivaroxaban
ACV isquémico	1,31 (0,95-1,80)	0,88 (0,65-1,17)	1,27 (0,91-1,81)	0,85 (0,62-1,18)	0,98 (0,73-1,31)
Muerte por causa CV	ND	ND	ND	ND	1,075 (0,41-2,77)
Discapacidad	0,69 (0,42-1,16)	1,09(0,64-1,87)	0,75 (0,45- 1,26)	1,08 (0,61- 1,92)	0,69 (0,42; 1,16)
Muerte por todas las causas	1,04 (0,53-2,07)	1,0 (0,50-1,98)	1,05 (0,6-2,07)	1,02 (0,59-2,00)	1,01 (0,58-1,96)
Otros embolismos	1,16 (0,48-2,98)	1,06 (0,43-2,64)	1,39 (0,51-3,86)	1,27 (0,48-3,44)	1,19 (0,48-2,91)
IAM no fatal	0,72 (0,49-1,06)	0,72 (0,48, 1,04)	0,69 (0,45, 1,05)	0,68 (0,45, 1,03)	0,95 (0,66, 1,38)

ND (No Disponible): No se identificaron revisiones que hayan evaluado el desenlace para la comparación.

Referencias: Comparaciones indirectas - Desenlaces de eficacia

Desenlaces	Rivaroxaban vs. Dabigatran 150	Rivaroxaban vs. Dabigatran 110	Apixaban vs. Dabigatran 150	Apixaban vs. Dabigatran 110	Apixaban vs. Rivaroxaban
ACV isquémico	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013
Muerte por causa CV	ND	ND	ND	ND	Assiri 2013
Discapacidad	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013
Muerte por todas las causas*	Dogliotti 2014	Dogliotti 2014	Dogliotti 2014	Dogliotti 2014	Dogliotti 2014
Otros embolismos	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013
IAM no fatal	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013

* Escala de probabilidades de ser mejor tratamiento: Dabigatran 150mg (31%), Rivaroxaban (26%), Dabigatran 110mg (21%), Apixaban (18%), Warfarina (2%).

ND (No Disponible): No se identificaron revisiones que hayan evaluado el desenlace para la comparación.

d. Comparaciones indirectas: Desenlaces de seguridad (tamaño estimado del efecto (95% IC)).

Desenlaces	Rivaroxaban vs. Dabigatran 150	Rivaroxaban vs. Dabigatran 110	Apixaban vs. Dabigatran 150	Apixaban vs. Dabigatran 110	Apixaban vs. Rivaroxaban
Hemorragia intracraneal	1,69 (1,02-2,85)	2,37 (1,38-4,19)	0,98 (0,60-1,64)	1,37 (0,81-2,39)	0,58 (0,36-0,93)
Sangrado mayor extracraneal	1,04 (0,84-1,29)	1,18 (0,95-1,48)	0,73 (0,58-0,91)	0,83 (0,67-1,03)	0,7 (0,56-0,87)
Descontinuación*	0,79 (0,70-0,88)	0,81 (0,73, 0,91)	0,66 (0,60- 0,74)	0,69 (0,62- 0,76)	0,85 (0,78- 0,92)
Sangrado menor	ND	ND	ND	ND	0,52 (0,15- 1,44)

ND (No Disponible): No se identificaron revisiones que hayan evaluado el desenlace para la comparación. *: En los estudios el desenlace relacionado a adherencia se reportó como descontinuación del medicamento.

Referencias: Comparaciones indirectas - Desenlaces de seguridad

Desenlaces	Rivaroxaban vs. Dabigatran 150	Rivaroxaban vs. Dabigatran 110	Apixaban vs. Dabigatran 150	Apixaban vs. Dabigatran 110	Apixaban vs. Rivaroxaban
Hemorragia intracraneal	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013
Sangrado mayor extracraneal	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013
Descontinuación	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013	Mitchell 2013
Sangrado menor	ND	ND	ND	ND	Assiri 2013

Nota: Tanto Mitchell 2013 como Assiri 2013 no reportan la escala de clasificación de probabilidades asociadas a ser el mejor tratamiento.

e. Reportes Post-comercialización.

Institución	Department of Health - Therapeutics Goods Administration (TGA): Australia	
Medicamento	Dabigatran	
Fecha utilizada para el reporte	A Feb 2013	
Eventos (n)	Total eventos adversos	1054
	Eventos adversos serios	751
	Sangrado como evento adverso serio	361
	Sangrado gastrointestinal serio	192
	Sangrado intracraneal	53
Conclusión	Se sugiere evaluar función renal antes del inicio de terapia con Dabigatran. Se generará una guía clínica para el manejo del sangrado en estos pacientes.	

Institución		Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA): Colombia	
Medicamento	Dabigatran		
Fecha utilizada para el reporte	20 Febrero de 2013		
Eventos (n)	Basados en reporte TGA (Junio 2009-Octubre 2011)		
	Total eventos adversos		297
	Eventos adversos serios		196
	Sangrado como evento adverso serio		70
	Sangrado gastrointestinal serio		48
	Sangrado intracraneal		6
Conclusión	Se contraindica su uso en pacientes con válvulas cardiacas protésicas		

Institución		Food and Drugs Administration (FDA): Estados Unidos	
Medicamento	Dabigatran		
Fecha utilizada para el reporte	Octubre 2010-Diciembre 2013		
Eventos (comparado con Warfarina), Hazard ratio (95% IC)	ACV isquémico		0,80 (0,67-0,96)
	Hemorragia intracraneal		0,34 (0,26-0,46)
	Sangrado mayor gastrointestinal		1,28 (1,14-1,44)
	Infarto agudo de miocardio		0,92 (0,78-1,08)
	Mortalidad		0,86 (0,77-0,96)
Conclusión	Se continúa el monitoreo del estudio, en especial el seguimiento a casos de sangrado gastrointestinal mayor		

Institución		European Medicines Agency (EMA): Europa	
Medicamento	Dabigatran		
Fecha utilizada para el reporte	Marzo 2008-Marzo 2012		
Eventos (n)	Sangrado fatal		23
Conclusión	Se sugiere usar con precaución en personas con riesgo incrementado de sangrado		

Según los reportes post-comercialización, en general se ha recomendado ajustar la dosis de Dabigatran según la función renal de los pacientes. Si bien existe controversia sobre la variabilidad en los niveles plasmáticos de Dabigatran (14) y su relación con el sangrado, hasta el momento no se ha recomendado por ninguna de las agencias regulatorias o guías de práctica clínica evaluar sus niveles plasmáticos (15).

f. Interacción entre los efectos de las intervenciones y las características de la población.

En los estudios primarios RE-LY y ROCKET AF (12,13) se evaluó la variación del tamaño del efecto por algunas características de base de la población incluida. En términos generales ninguna de las características seleccionadas mostró una interacción significativa. En particular, la interacción entre estos efectos y el nivel de CHADS₂ (la diferencia más notoria en los participantes de estos estudios), no arrojaron una interacción significativa en los desenlaces primarios de eficacia (ACV o embolismo sistémico) en los estudios RE-LY para Dabigatran 150mg (p=0,82) o 110mg (p=0,44) y ROCKET AF para Rivaroxaban 15-20mg (p=0,603). La información se presenta a continuación:

Subgroup	Patients total no.	Dabigatran		Warfarin	Hazard Ratio with Dabigatran, 150 mg (95% CI)	P Value for Interaction
		110 mg	150 mg			
All patients	18,113	1.53	1.11	1.69		
CHADS ₂ score						0.82
0 or 1	5,775	1.06	0.65	1.05		
2	6,455	1.43	0.84	1.38		
≥3	5,882	2.12	1.88	2.68		
Overall Efficacy				Rivaroxaban 269/7081 (3.8%)	Warfarin 306/7090 (4.32%)	Hazard Ratio 0.88 (0.75, 1.03)
CHADS ₂	2			30/924 (3.25%)	36/933 (3.86%)	0.85 (0.52, 1.38)
	3			81/3036 (2.67%)	109/3133 (3.48%)	0.76 (0.57, 1.01)
	4			104/2078 (5%)	105/1989 (5.28%)	0.95 (0.72, 1.24)
	5			43/920 (4.67%)	47/877 (5.36%)	0.88 (0.58, 1.34)
5. Discusión				11/122 (9.02%)	9/156 (5.77%)	1.49 (0.62, 3.59)

El presente reporte de eficacia y seguridad se refiere a una condición frecuente, de importancia e implicaciones crecientes para el sistema de salud colombiano. La prevención de los ataques cerebrovasculares (ACV) asociados a la fibrilación auricular (FA) demanda recursos tanto por la atención del desenlace mismo, como la de los efectos colaterales de los tratamientos disponibles. La terapia médica con anticoagulantes sigue siendo la opción

de tratamiento más utilizada en este escenario clínico. Estos agentes previenen la embolización cardio-cerebral, a expensas de un riesgo de sangrado que algunas veces amenaza la vida. En este contexto, en los últimos años surgieron los nuevos anticoagulantes orales (NACO) como potencial reemplazo a la terapia convencional con Warfarina. El potencial adicional de mejora que podrían representar estos nuevos agentes para pacientes con AF justifica este reporte.

Hemos evaluado los resultados de los NACO como alternativa de tratamiento médico a la Warfarina en este escenario clínico. Los NACO aprobados en Colombia son tres: Dabigatran Etxilato, Rivaroxaban y Apixaban. Para este reporte nos concentramos en la comparación de desenlaces en pacientes con FA expuestos a los dos primeros medicamentos versus Warfarina. Adicionalmente hemos comparado los anticoagulantes disponibles en Colombia entre sí.

Para este reporte hemos seguido los lineamientos consignados en el manual de procedimientos del IETS. En este caso particular, se contaba con tres grandes ensayos clínicos aleatorizados que comparaban a cada uno de estos anticoagulantes (los estudios RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE, que evaluaban Dabigatran, Rivaroxaban y Apixaban) frente a Warfarina. Entre estos estudios de alta calidad teníamos un cuerpo robusto de información con más de 50.000 participantes, que aportan la gran mayoría de los datos. Sin embargo, las comparaciones entre estos agentes fueron, por su naturaleza, indirectas.

Fortalezas y principales resultados

En lo fundamental, nuestro reporte se basa en revisiones sistemáticas de alta calidad, que incluyen metaanálisis de datos de estos tres ensayos clínicos aleatorizados, más algunos otros estudios. Algunos datos provienen de los estudios individuales, y algunos otros resultados complementarios o de contexto provienen de estudios observacionales. Por tanto, en su mayoría de estimaciones de tamaño del efecto deben considerarse con muy bajo riesgo de sesgo. Las comparaciones NACO-Warfarina fueron directas y estadísticamente precisas en la mayoría de los desenlaces de interés.

Nuestras conclusiones obedecen además a dos etapas de socialización, tanto para el refinamiento de la pregunta de investigación como para la elaboración de las recomendaciones. En estas socializaciones participaron profesionales expertos en la temática (clínica de anticoagulación y referentes en el manejo de esta patología), así como un miembro de la comunidad.

En primer lugar, los datos extraídos muestran que para la prevención de ACV isquémico, nuestro desenlace primario de eficacia, Dabigatran (a dosis de 150 mg) fue superior a Warfarina clínica y estadísticamente (1/4 de reducción del riesgo). Para la prevención de otros embolismos, un desenlace importante pero no crítico en esta evaluación, se encontró una reducción sustancial con Rivaroxaban (3/4 menos riesgo). En segundo lugar, identificamos que respecto a la incidencia de hemorragia intracraneal, nuestro desenlace

principal de seguridad, ambos agentes (Dabigatran a dosis de 150 o 110 mg) mostraron una clara superioridad (1/3 a 2/3 de reducción del riesgo) frente a Warfarina. No obstante, respecto a la discontinuación, el otro de nuestros desenlaces críticos de seguridad, Dabigatran (a dosis de 150 o 110mg) o Rivaroxaban estuvieron asociados con mayor discontinuación de la terapia respecto a la Warfarina.

Importancia de estos resultados

La FA explica un 15% de los ACV y esta condición aumenta 4-5 veces el riesgo de este evento (16). La terapia con Warfarina, que reduce el riesgo de ACV en dos tercios (17), se consideró el tratamiento de elección en pacientes con FA hasta hace pocos años (18;19). Sin embargo, alcanzar los beneficios de esta terapia anticoagulante conlleva a un riesgo de sangrado de aproximadamente 1.3% por año (17). La terapia antiagregante plaquetaria, una alternativa potencial superior a no tratamiento, ha sido menos eficaz que la terapia con Warfarina. Incluso el uso combinado de antiplaquetarios resultó inferior a la Warfarina para prevenir los ACV, causando incluso una mayor tasa relativa de sangrado (20). Otras alternativas terapéuticas, como los dispositivos o la cirugía para oclusión de la aurícula (en donde se alojan la mayoría de los trombos en pacientes con FA) aún en investigación como alternativas a la Warfarina, no son objeto de este reporte.

A pesar de su probada eficacia, la terapia con Warfarina dista de ser ideal, más allá del riesgo de sangrado. En la práctica existen dificultades para su uso por la necesidad de monitoreo frecuente de la coagulación por la variabilidad en su biodisponibilidad (absorción modificada por la flora intestinal, interacciones con medicamentos y alimentos, entre otros factores). El resultado es que solo la mitad de los pacientes adhieren al tratamiento en el mediano plazo, y se alcanzan niveles terapéuticos solo la mitad del tiempo bajo esta terapia (21,22). Por lo tanto, alternativas superiores a la Warfarina para la prevención de ACV en pacientes con FA tendrían gran valor clínico, económico y social.

Resultados complementarios

Nuestra revisión nos permitió identificar información en la mayoría de desenlaces propuestos y calificados por nuestro grupo consultor. Algunos de ellos fueron apoyados en metaanálisis de ensayos clínicos por comparación directa NACO-Warfarina y otras, entre NACO como comparaciones indirectas para otros desenlaces.

En ausencia de comparaciones directas, este reporte considera que no hay evidencia de superioridad de uno de los 3 NACO en particular. Aun en comparaciones indirectas hechas (a través de metanálisis en red) no se encontró que alguna de las comparaciones entre NACO que evaluamos arrojara significancia estadística. No obstante, la comparación directa entre las dosis 150 y 110 mg de Dabigatran mostró superioridad clínica y estadística para la dosis más alta para la prevención de ACV isquémico, nuestro desenlace primario.

Las comparaciones indirectas en términos de seguridad mostraron varios resultados estadísticamente significativos: En términos de hemorragia intracraneal, nuestro primer desenlace considerado crítico, la comparación de Rivaroxaban con Dabigatran en ambas dosis mostró un exceso significativo de riesgo con Rivaroxaban, mientras que Apixaban tenía un riesgo significativamente menor que Rivaroxaban y entre Apixaban y Dabigatran no hubo diferencias. Para sangrado mayor extracraneal Apixaban fue superior a Dabigatran (150 mg) y a Rivaroxaban. Para discontinuación, el tercero de nuestros desenlaces críticos, Rivaroxaban fue superior a Dabigatran, y Apixaban fue superior tanto a Dabigatran como a Rivaroxaban.

Las anteriores comparaciones, todas de tipo indirecto respecto a la seguridad, permitirían inferior algunas categorías por desenlace, como sigue: Para hemorragia intracraneal tanto Apixaban como Dabigatran parecen más seguros que Rivaroxaban, mientras que los tres agentes son superiores a Warfarina. Para hemorragias extracraneales, siendo los tres agentes también superiores a Warfarina, pareciera que Apixaban es el más seguro, seguido de Dabigatran y Rivaroxaban. En términos de discontinuación, siendo los tres agentes más frecuentemente discontinuados que Warfarina, parece que la discontinuación es relativamente mayor para Dabigatran seguido de Rivaroxaban y Apixaban, respectivamente. Situación que podría ser explicada por variables no incluidas en el presente análisis.

Limitaciones en este reporte

A pesar de su origen en información robusta y extrapolable a pacientes colombianos, los resultados identificados tienen limitaciones. En lo fundamental estas se derivan de dos características de la información disponible: La existencia de grandes y valiosos estudios, sin réplica, en donde se comparan NACO particulares con Warfarina, y la inexistencia de ensayos clínicos que directamente evalúen NACO entre sí. En buena medida ambas limitaciones se derivan de la situación de financiación y conducción de los ensayos clínicos. Por tanto, las inferencias que provienen de la comparación directa de los NACO versus Warfarina deben considerarse de mayor fortaleza que las surgidas de la comparación entre NACO.

Comparaciones directas

En la mayoría de estos casos, la información disponible permitió extraer directamente resultados de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño y calidad. En ocasiones, los análisis primarios de desenlaces en estos estudios no coincidían con los predefinidos por el grupo desarrollador. A pesar de la importancia de estos grandes estudios, la gran mayoría del peso de la comparación de cada uno de los NACO con Warfarina se deriva de un solo ensayo clínico aleatorizado. Este hecho hace difícil evaluar la consistencia de los resultados para las comparaciones directas. Estos análisis generalmente se facilitan cuando el evaluador tiene una perspectiva de un análisis "de clase". Pero el presente caso representa la perspectiva contraria, en donde justamente se

desea evaluar diferencias “intraclase”. Adicionalmente, el número de eventos registrados era, por su naturaleza, relativamente bajo para algunos desenlaces. A pesar de estas situaciones, se obtuvieron estimados de efecto relativamente precisos para las comparaciones de mayor interés en al menos uno de los desenlaces de eficacia o seguridad considerados como críticos.

Los resultados registrados en este reporte provienen de la revisión sistemática considerada más rigurosa, entre las que proveían información para el desenlace en las comparaciones de interés. En la mayoría de casos, disponíamos de más de una fuente de información. Siguiendo la metodología recomendada seleccionamos una de estas fuentes de entre las disponibles para cada resultado particular, con base en criterios de calidad. Hay por lo tanto un potencial teórico para haber seleccionado una fuente de información con menos calidad. Sin embargo la mayoría de revisiones identificadas eran de alta calidad y (aunque no se evaluó formalmente) sus resultados para cada comparación eran bastante consistentes.

Comparaciones indirectas entre NACO

Para este escenario incluimos, según lo recomendado por el grupo consultor, a Apixaban, un agente evaluado también frente a Warfarina disponible en Colombia. Las fuentes de información para este propósito fueron un número inusualmente alto de metanálisis en red entre los grandes ensayos clínicos. Para facilitar la interpretación de los resultados, comparamos (cualitativamente) los grupos control de los 3 grandes estudios que comparaban los NACO con Warfarina. Identificamos una diferencia fundamental: un mayor riesgo de eventos de la población incluida en ROCKET AF. En cambio, los participantes en los estudios RE-LY y ARISTOTLE lucían comparables en las características reportadas.

Para las inferencias en este reporte tuvimos en consideración el posible impacto que la diferencia en el riesgo pudiera tener. Identificamos un metaanálisis de estos grandes estudios, cuyo foco fue la heterogeneidad de los efectos en diferentes a subgrupos de población (23). Para eficacia de los NACO (en términos de ACV de todos los tipos o embolismo sistémico) este estudio reporta no interacción en el efecto para participantes en categorías CHADS-VASC 0-1 versus ≥ 2 ($p=0.92$). Esta homogeneidad en el efecto también se presentó entre los estudios ($I^2=0\%$ para categoría 0-1 y 27% para categoría ≥ 2). Para el caso de la seguridad (en términos de sangrado mayor), se identificó en cambio una interacción en el efecto ($p=0.01$), siendo menor el riesgo relativo de sangrado en pacientes con CHADS-VASC de 0-1 comparado con categorías más altas de riesgo. Sin embargo, el análisis de estas categorías desagregado para estos grandes estudios muestra ser heterogéneo ($I^2=66\%$) para la categoría de CHADS-VASC ≥ 2 . Debe tenerse en cuenta que tanto para categorías altas como bajas de riesgo, el efecto protector fue significativo clínica y estadísticamente con los NACO como grupo, o para cada uno de ellos. Y finalmente, que en la categoría de CHADS-VASC de 0-1 en general no se recomienda o se hace una recomendación débil de iniciar anticoagulación crónica (24).

Las comparaciones indirectas identificadas en los metanálisis en red tuvieron también réplicas, que ameritaron un proceso de selección basados en su calidad. Las herramientas para la producción de estos estudios y por tanto los formatos de evaluación de su calidad tienen un menor grado de desarrollo. A pesar del gran volumen de participantes, las comparaciones indirectas rindieron estimaciones del efecto imprecisas para los desenlaces de eficacia. Estos resultados no facilitaron las inferencias para este aspecto, que hubieran informado mejor a los consumidores de esta información. Para efectos de seguridad, registramos en cambio unos estimados más precisos, varios de ellos con significancia estadística, pero en general en la misma dirección. En este sentido, las comparaciones indirectas contribuyen en una forma menor, ayudando a sugerir algunos gradientes en los efectos, no exentos de limitaciones. Con todo, puede considerarse que para este nivel, el material disponible constituye el grado más avanzado de desarrollo del que se dispone en la literatura biomédica.

Basados en estos análisis de los estudios individuales entre sí, así como las fortalezas metodológicas de los metanálisis en red disponibles para este escenario, creemos que los resultados de comparaciones indirectas ameritan ser tenidos en cuenta en este reporte, aunque en una jerarquía menor. Dadas las limitaciones intrínsecas de esta información (especialmente si se compara con la calidad de las comparaciones directas consignadas en este reporte), no emitimos conclusiones que se basen únicamente en esta información solamente. Dado el contexto de la financiación de los ensayos clínicos en la sociedad actual, se considera improbable, si bien altamente deseable, tener estudios que presenten comparaciones directas entre NACO con suficiente poder estadístico.

6. Conclusiones

Luego de conducir el proceso de evaluación según el protocolo establecido (donde el grupo desarrollador refinó una pregunta PICO y priorizó unos desenlaces que guiaban el proceso de selección y extracción de información), identificamos revisiones sistemáticas de alta calidad que proveían información aplicable a este trabajo. Estas revisiones sistemáticas estaban nutridas a su vez por ensayos clínicos de alta calidad para comparaciones directas entre ACOS y Warfarina (nivel de evidencia fuerte). No hay estudios primarios que compare directamente los nuevos ACOS entre sí. Para este propósito acudimos a los metanálisis en red juzgados como de mejor calidad según las herramientas disponibles (nivel de evidencia débil).

Con el propósito de proveer información que pueda ser utilizada más eficazmente, hemos formulado nuestras conclusiones como respuesta a 5 preguntas, elaboradas junto a nuestro grupo consultor. Frente a cada una de ellas daremos una respuesta y el carácter de la evidencia que lo soporta. Las conclusiones aplican para el escenario propuesto en la pregunta PICO (ver página 16).

Las siguientes conclusiones aplican para los desenlaces y las comparaciones encontradas en las referencias que cumplen los criterios de inclusión de esta revisión. Hubo dos desenlaces propuestos por el grupo desarrollador de los cuales no se encontró información: hospitalización o visitas a urgencias y eventos adversos no relacionados con sangrado. Para algunas comparaciones de varios desenlaces (por ejemplo, Dabigatran en cualquier dosis vs. Warfarina para ACV isquémico) tampoco se encontró información en las revisiones incluidas; esto se puede ver en las tablas de resultados.

1. ¿Son más eficaces Dabigatran o Rivaroxaban que Warfarina en este escenario?

Dabigatran (a dosis de 150 mg) es más eficaz que Warfarina para la prevención de ACV isquémico (evidencia fuerte). Rivaroxaban es más eficaz que Warfarina para la prevención de embolismos sistémicos (evidencia fuerte).

2. ¿Son más seguros Dabigatran o Rivaroxaban que Warfarina?

El uso de Dabigatran (a dosis de 150 o 110 mg) o de Rivaroxaban es más seguro que Warfarina para la prevención de hemorragias intracraneanas (evidencia fuerte).

3. ¿Cuál de los NACOS aprobados en Colombia (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) es más eficaz?

Debido a la falta de comparaciones directas, no es posible afirmar que la eficacia de uno de los NACOS aprobados para su uso en Colombia sea más eficaz que otro.

4. ¿Cuál de los NACOS aprobados en Colombia (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) es más seguro?

Los tres NACO aprobados en Colombia son superiores a Warfarina para la prevención de hemorragias intracraneales (evidencia fuerte). Apixaban y Dabigatran podrían tener seguridad similar para este desenlace, superior a Rivaroxaban (evidencia débil).

Para la prevención de hemorragias extracraneales, los tres NACO aprobados en Colombia son superiores a Warfarina (evidencia fuerte). Apixaban parece ser más seguro que los otros dos NACO para este desenlace (evidencia débil).

En términos de discontinuación de la terapia, tanto Dabigatran como Rivaroxaban son inferiores a Warfarina (evidencia fuerte). Apixaban parece asociarse con mayor continuidad en la terapia que Rivaroxaban, y estos que Dabigatran (evidencia débil).

5. ¿Es equivalente el beneficio clínico de Dabigatran y Rivaroxaban?

Basado en las conclusiones anteriores, Dabigatran parece brindar un mayor beneficio clínico que Rivaroxaban para esta indicación terapéutica (evidencia débil).

Referencias bibliográficas

1. Lip GYH, Tse HF, Lane D a. Atrial fibrillation. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2012 Feb 18;379(9816):648–61.
2. Hobbs FDR, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005 Oct;9(40)
3. Shen AY-J, Contreras R, Sobnosky S, Shah AI, Ichiuji AM, Jorgensen MB, et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of atrial fibrillation among older adults-- a cross-sectional study. *J Natl Med Assoc*. 2010 Oct;102(10):906–13.
4. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. *Int J Gen Med*. 2014 Jan;7:441–8.
5. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-- developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385–413.
6. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation*. 1996 Mar 15;93(6):1262–77.
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Apr 10;
8. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J*. 2004 Oct;25(19):1734–40.
9. Majerus P, Broze G, Miletich J, Tollefsen D. Anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios. *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 1996. p. 1423–43.

10. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857–67.
11. Dzeshka MS, Lip GYH. Antithrombotic and Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation. *Cardiol Clin.* 2014 Nov;32(4):585–99.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91.
14. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014 July 23; 349:g4670
15. National Institute for Health and care Excellence (NICE) 2012. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Available from: URL:<https://www.nice.org.uk/guidance/ta249/resources/guidance-Dabigatran-etexilate-for-the-prevention-of-stroke-and-systemic-embolism-in-atrial-fibrillation-pdf>
16. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991 August;22(8):983-8.
17. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007 June 19;146(12):857-67.
18. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006 March 14;113(10):e409-e449.
19. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011 February;42(2):517-84.
20. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 June 10;367(9526):1903-12.

21. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999 December 21;131(12):927-34.
22. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000 January 10;160(1):41-6.
23. Lega JC, Bertoletti L, Gremillet C, Chapelle C, Mismetti P, Cucherat M et al. Consistency of safety and efficacy of new oral anticoagulants across subgroups of patients with atrial fibrillation. *PLoS One* 2014;9(3):e91398.
24. Manning WJ, Singer DE, Lip GYH. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. *UpToDate* 2014 May 11; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-embolization>

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés

Principio activo	Comercial	Presentación (mg)	Registro INVIMA
Apixaban	Eliquis	5	2013M-0014147
		2,5	2012M-0013353
Dabigatran	Pradaxa	110	2008M-0008446
		150	2011M-0011886
		75	2008M-0008448
Rivaroxaban	Xarelto	10	2008M-0009024
		15	2012M-0012817
		20	2012M-0012816

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Desenlace	Puntuación media del grupo
ACV isquémico	8,5
Muerte por causa CV	8,4
Discapacidad	7,5
Muerte por todas las causas	7,5
Otros embolismos	6,5
IAM no fatal	6,9
Hospitalizaciones o visitas a urgencias	5,4
Hemorragia intracraneal	8,3
Sangrado mayor extracraneal	7,6
Sangrado menor	3,6
Eventos adversos no relacionados con sangrado	3,1
Adherencia a la medicación	6,9

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas

Reporte de búsqueda electrónica No. #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	11/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2004-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	"Atrial Fibrillation"[Mesh] NOT "Heart Valve Diseases"[Mesh]) AND ("Rivaroxaban" [Supplementary Concept] OR "Dabigatran" [Supplementary Concept] OR "Dabigatran etexilate" [Supplementary Concept] OR "Dabigatran ethyl ester" [Supplementary Concept] OR "Apixaban" [Supplementary Concept] OR "edoxaban" [Supplementary Concept]) AND "Warfarin"[Mesh] Filters:Guideline; Meta-Analysis; Practice Guideline; Systematic Reviews
Referencias identificadas	382
Referencias sin duplicados	372

Reporte de búsqueda electrónica No. #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	11/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2004-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Clinical Trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	"Cohort Studies"[Mesh] OR "Odds Ratio"[Mesh]) AND ("Atrial Fibrillation"[Mesh] NOT "Heart Valve Diseases"[Mesh]) AND ("Rivaroxaban" [Supplementary Concept] OR "Dabigatran" [Supplementary Concept] OR "Dabigatran etexilate" [Supplementary Concept] OR "Dabigatran ethyl ester" [Supplementary Concept] OR "Apixaban" [Supplementary Concept] OR "edoxaban" [Supplementary Concept]) AND "Warfarin"[Mesh] Filters: Comparative Study; published in the last 10 years
Referencias identificadas	89
Referencias sin duplicados	88

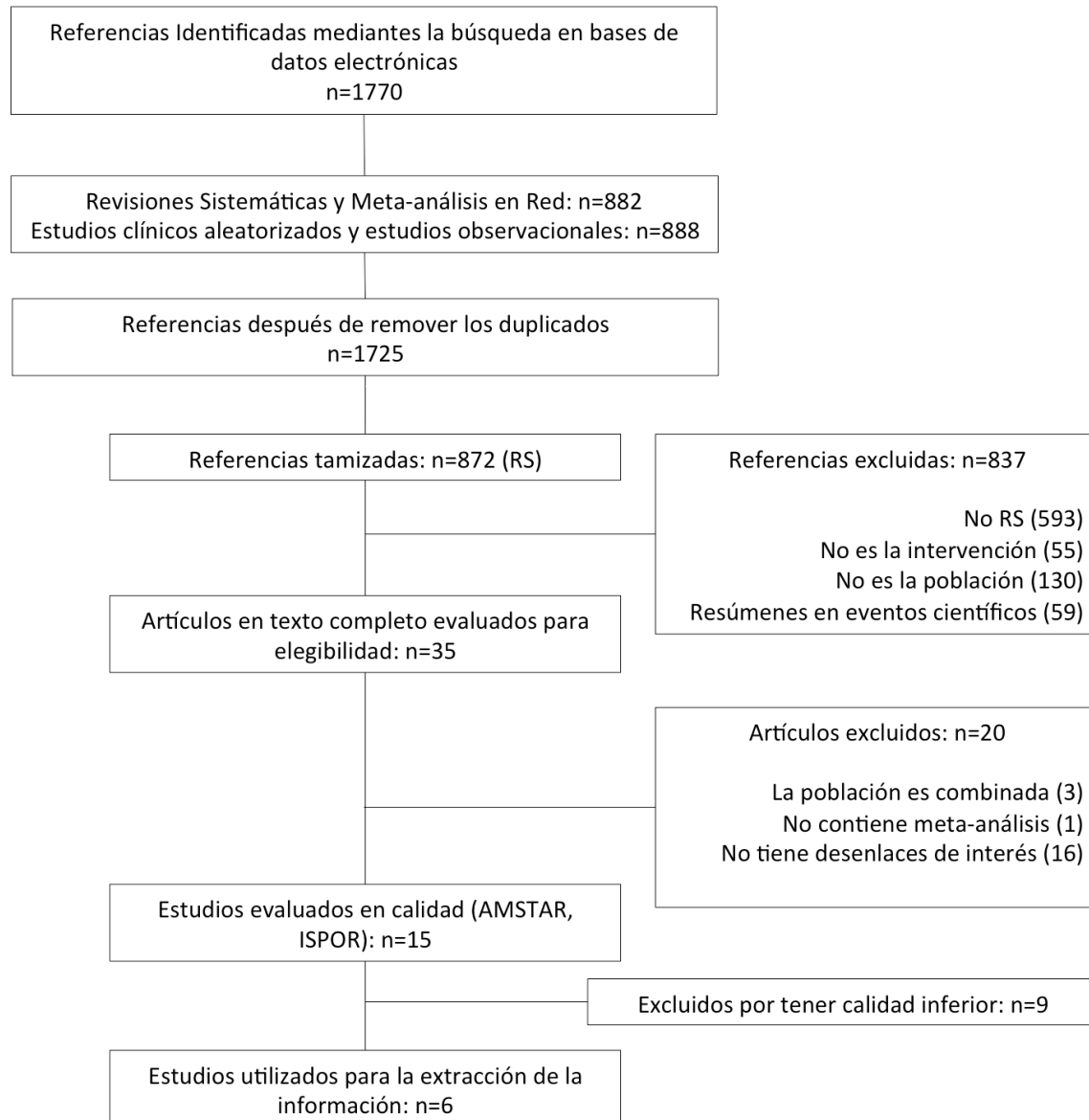
Reporte de búsqueda electrónica No. #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	11/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2010-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	[cochrane review]/lim [systematic review]/lim [controlled clinical trial]/lim [randomized controlled trial]/lim [meta analysis]/lim [young adult]/lim [adult]/lim [middle aged]/lim [aged]/lim [embase]/lim 'phase 4 clinical trial'/de [2010-2015]/py
Estrategia de búsqueda (resultados)	'Dabigatran'/exp 'Apixaban'/exp 'edoxaban'/exp 'Rivaroxaban'/exp 'heart atrium fibrillation'/exp NOT 'valvular heart disease'/exp 'warfarin'/exp 'practice guideline'/exp 'evidence based medicine'/exp
Referencias identificadas	717
Referencias sin duplicados	697

Reporte de búsqueda electrónica No. #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR

	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	11/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	NOT Mesh descriptor:[heart valve diseases]
Estrategia de búsqueda (resultados)	MeSH descriptor [atrial fibrillation] explode all trees OR Dabigatran:ti,ab,kw OR Rivaroxaban:ti,ab,kw OR Apixaban:ti,ab,kw OR edoxaban:ti,ab,kw OR warfarin:ti,ab,kw
Referencias identificadas	566
Referencias sin duplicados	552

Reporte de búsqueda electrónica No. #5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca virtual en salud
Fecha de búsqueda	11/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayo clínico controlado
Estrategia de búsqueda (resultados)	tw:(tw:(tw:(tw:(fibrilación atrial OR Warfarina OR Dabigatran OR Rivaroxaban) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND year_cluster:("2011" OR "2010" OR "2012" OR "2013" OR "2009")) AND (instance:"regional")) AND (instance:"regional") AND (type_of_study:("clinical_trials")) AND (instance:"regional"))
Referencias identificadas	16
Referencias sin duplicados	16

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*)



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación

Bruins Slot, M. H. K., Berge, E., Saxena, R., Koudstaal, P. J., Aguilar, M. I., Hart, R. G., & Pearce, L. A. (2014). Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke and systemic embolic events in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

Liew, A. Y., Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., M, O. D., & Hart, R. G. (2014). Efficacy and safety of warfarin vs. antiplatelet therapy in patients with systolic heart failure and sinus rhythm: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Stroke*, 9(2), 199–206.

Salazar, C. A., del Aguila, D., & Cordova, E. G. (2014). Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Dogliotti, A., Paolasso, E., & Giugliano, R. P. (2014). Current and new oral antithrombotics in nonvalvular atrial fibrillation: A network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart*, 100(5), 396–405

Mitchell, S. A., Simon, T. A., Raza, S., Jakouloff, D., Orme, M. E., Lockhart, I., & Drost, P. (2013). The efficacy and safety of oral anticoagulants in warfarin-suitable patients with nonvalvular atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 19(6), 619–631.

Assiri, A., Al-Majzoub, O., Kanaan, A. O., Donovan, J. L., & Silva, M. (2013). Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis of Aspirin, Warfarin, and New Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Clinical Therapeutics*.

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión

Los siguientes estudios, si bien cumplen con las características de inclusión, no hacen parte de la descripción de resultados por tener una evaluación de calidad (AMSTAR, ISPOR) inferior a los estudios finalmente seleccionados.

Testa, L., Agnifili, M., Latini, R. A., Mattioli, R., Lanotte, S., De Marco, F., ... Bedogni, F. (2012). Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM*, 105(10), 949–957.

Cameron, C., Coyle, D., Richter, T., Kelly, S., Gauthier, K., Steiner, S., ... Wells, G. (2014). Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*, 4(6).

Roskell, N. S., Lip, G. Y. H., Noack, H., Clemens, A., & Plumb, J. M. (2010). Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus Dabigatran etexilate. *Thrombosis and Haemostasis*, 104(6), 1106–1115.

Verdecchia, P., Angeli, F., Lip, G. Y. H., & Reboldi, G. (2014). Edoxaban in the evolving scenario of non vitamin K antagonist oral anticoagulants imputed placebo analysis and multiple treatment comparisons. *PLoS ONE*, 9(6).

Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., ... Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 383(9921), 955–962.

Fauchier, L., Clementy, N., Saint-Etienne, C., Simeon, E., Angoulvant, D., & Bernard-Brunet, A. (2014). Efficacy of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation previously treated with warfarin: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*, 173(1), 122–124.

Uchino, K., & Hernandez, A. V. (2012). Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 172(5), 397–402.

Ntaios, G., Papavasileiou, V., Diener, H. C., Makaritsis, K., & Michel, P. (2012). Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 43(12), 3298–3304.

Miller, C. S., Grandi, S. M., Shimony, A., Fillion, K. B., & Eisenberg, M. J. (2012). Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, 110(3), 453–460.

Estudios excluidos por contener información de población combinada (pacientes con FA y con tromboembolismo venoso, por ejemplo).

Adam, S. S., McDuffie, J. R., Ortel, T. L., & Williams Jr, J. W. (2012). Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 157(11), 796–807.

Chatterjee, S., Sardar, P., Giri, J. S., Ghosh, J., & Mukherjee, D. (2014). Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: Insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(7), 896–907.

Sardar, P., Chatterjee, S., Chaudhari, S., & Lip, G. Y. H. (2014). New oral anticoagulants in elderly adults: Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(5), 857–864.

Estudios excluidos por no tener metanálisis ni datos suficientes para su realización

Brunetti, L., Chen, C., & Jentora, J. (2014). Dabigatran for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: Focus in the geriatric population. *Consultant Pharmacist*, 29(3), 169–178.

Estudios excluidos por no contener los desenlaces de interés

Capodanno, D., Capranzano, P., Giacchi, G., Calvi, V., & Tamburino, C. (2013). Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of 50,578 patients. *International Journal of Cardiology*, 167(4), 1237–1241.

Lega, J. C., Bertolotti, L., Gremillet, C., Chapelle, C., Mismetti, P., Cucherat, M., ... Laporte, S. (2014). Consistency of safety and efficacy of new oral anticoagulants across subgroups of patients with atrial fibrillation. *PLoS ONE*, 9(3).

Pancholy, S. B., Sharma, P. S., Pancholy, D. S., Patel, T. M., Callans, D. J., & Marchlinski, F. E. (2014). Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *American Journal of Cardiology*, 113(3), 485–490.

Clemens, A., Noack, H., Brueckmann, M., & Lip, G. Y. H. (2014). Twice- Or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: A fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. *PLoS ONE*, 9(6).

- Agarwal, S., Hachamovitch, R., & Menon, V. (2012). Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 172(8), 623–631.
- Kwong, J. S. W., Lam, Y. Y., Yan, B. P., & Yu, C. M. (2013). “Bleeding of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation”: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 27(1), 23–35.
- Biondi Zoccai, G., Marietta, M., Malavasi, V., Lotrionte, M., D’Ascenzo, F., Abbate, A., ... Frati, G. (2012). Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation: Evidence from pair-wise and warfarin-controlled network meta analyses. *Blood Transfusion*, 10((Marietta M.) Section of Haematology, Department of Oncology, Haematology and Respiratory Diseases, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy), s61.
- Coleman, C. I., Sobieraj, D. M., Winkler, S., Cutting, P., Mediouni, M., Alikhanov, S., & Kluger, J. (2012). Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Clinical Practice*.
- Gomez-Outes, A., Terleira-Fernandez, A. I., Calvo-Rojas, G., Suarez-Gea, M. L., & Vargas-Castrillon, E. (2013). Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis*
- Dentali, F., Riva, N., Crowther, M., Turpie, A., Lip, G., & Ageno, W. (2012). Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: A systematic review and meta analysis of the literature. *Blood Transfusion*, 10((Dentali F.; Riva N.; Ageno W.) Department of Clinical Medicine, Insubria University, Varese, Italy), s60–s61.
- Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. (2013). Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. *European Heart Journal*, 34(suppl 1)DOI: 10.1093/eurheartj/eh307.P531
- Harenberg J, Marx S, Diener HC, Lip GY, Marder VJ, Wehling M, Weiss C. (2012) Comparison of efficacy and safety of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol*. 31(4):330-9.
- A Messori, D Maratea, V Fadda, S Trippoli (2014). Risk of intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with novel oral anticoagulants: Testing the equivalence margins between dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban. *European Journal of Clinical Pharmacology* 70 (4) p. 505-506
- P Alonso-Coello, Q Zhou, G Guyatt (2012). Home-monitoring of oral anticoagulation vs. Dabigatran: An indirect comparison. *Thrombosis and Haemostasis* 108 (4) p. 647-653.
- B J Bloom, K B Filion, R Atallah, M J Eisenberg (2014). Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with Dabigatran. *American Journal of Cardiology* 113 (6) p. 1066-1074.
- The risk of infection with new oral anticoagulants: A meta-analysis. The risk of infection with new oral anticoagulants: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 172 (1) p. 267-268.

Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR)

Característica	Bruins 2014	Slot 2014	Verdecchia 2014	Liew 2014	Salazar 2014	Ruff 2014	Fauchier 2014	Uchino 2012	Roskel 2010	Ntaios 2012	Miller 2012
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? Se establecieron antes de conducir la revisión: § La pregunta de investigación. § Los criterios de inclusión.	Sí		Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: § Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. § Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Sí		Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: § La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. § El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). § Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. § Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Sí		Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	Sí
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: § Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. § Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	Sí		Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Sí		No	No	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: § Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. § Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Sí		Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí

7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: § Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de eficacia, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). § Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: § Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: § Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I2). § Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: § La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: § Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
TOTAL †	11/11	9/11	5/11	11/11	3/11	4/11	6/11	3/11	3/11	5/11

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

Característica		Cameron 2014	Dogliotti 2014	Mitchell 2013	Testa 2012
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Sí	Sí	Sí	Sí
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: • Descripción de los criterios de elegibilidad • Fuentes de información • Estrategias de búsqueda • Proceso de selección de los estudios • Extracción de datos • Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	Sí	Sí	Sí	Sí
	¿Las medidas de resultado son descritas?	Sí	Sí	Sí	Sí
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: • Descripción de los métodos de análisis/modelos • Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia • Marco de análisis	Sí	Sí	Sí	Sí
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	Sí	Sí	Sí	No
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Se incluyen datos de estudios individuales? ¿Se incluye la red de estudios?	No	Sí	Sí	No
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	No	Sí	Sí	No
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Sí	Sí	Sí	Sí
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	Sí	Sí	Sí	No
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: • Descripción/resumen de los hallazgos principales • Validez interna del análisis • Validez externa • Implicaciones de los resultados para la población blanco	Sí	Sí	Sí	Sí
TOTAL		8/10	10/10	10/10	6/10

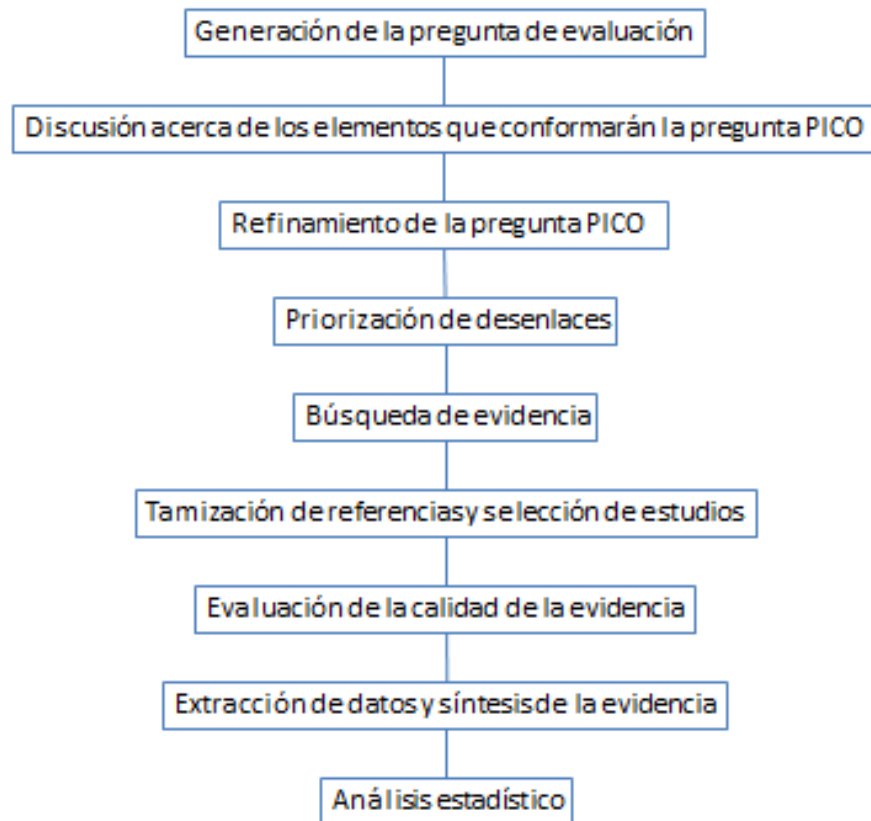
ITC: metanálisis de comparaciones indirectas; MTC: metanálisis de comparaciones múltiples.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-5) y alta (puntaje entre 6-10).

Tomado de Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 9. Metodología general de la evaluación.





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com