

Edoxabán en la prevención de ictus y eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Eficacia y seguridad.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de

Andalucía www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

Fecha: Octubre 2016

Índice

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada.....	3
2. Descripción de la enfermedad	4
3. Tratamiento de referencia de la patología	5
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	7
5. Puntos clave.....	21
6. Referencias	22
7. Anexos	24

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada

Tabla 1. Características del medicamento evaluado¹.

Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC.	Edoxabán (Lixiana®). B01.
Mecanismo de acción	Inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del factor Xa. La inhibición del factor Xa en la cascada de la coagulación hace que disminuya la formación de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombo.
Indicaciones aprobadas (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, tales como, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos. - Tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, y prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes en adultos. (<i>European Medicines Agency, 19/06/2015</i>)¹.
Posología recomendada	60 mg una vez al día. En pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min), peso corporal bajo \leq 60 kg, o tratamiento con inhibidores de la glucoproteína P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol): 30 mg una vez al día.
Vía de administración	Oral
Presentación	Comprimidos recubiertos con película de 60, 30 ó 15 mg.
Titular de la autorización de comercialización	Daiichi Sankyo Europe GmbH

2. Descripción de la enfermedad

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular en la que la aurícula se activa de manera descoordinada sin contracción efectiva. En el electrocardiograma la onda P está ausente y la actividad auricular y los intervalos R-R son irregulares. Los síntomas habituales son palpitaciones y dolor en el pecho.

Es la arritmia más común en los países occidentales, y se asocia a una alta mortalidad y morbilidad. Según un estudio reciente realizado en España, la prevalencia de FA en la población general española mayor de 40 años es elevada, del 4,4%. La prevalencia total es similar en varones que en mujeres, pero se observan diferencias en función de las décadas de edad analizadas y se incrementa escalonadamente a partir de los 60 años. Hay más de 1 millón de pacientes con FA en la población española, de los que más de 90.000 están sin diagnosticar².

Es la primera causa de eventos embólicos y su aparición se asocia también a episodios de insuficiencia cardíaca y deterioro cognitivo y de la calidad de vida³. El evento embólico sistémico (EES) más frecuente es el ictus, que se asocia a una incapacidad y dependencia importante⁴. El riesgo de ictus en los pacientes con FA es de 5 a 7 veces superior que el de la población similar sin esta arritmia. Los principales factores de riesgo que se han asociado a mayor propensión de sufrir un accidente tromboembólico en pacientes con FA no valvular son: edad, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, sexo femenino, diabetes mellitus, hipertensión arterial, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, dilatación auricular izquierda, infarto de miocardio previo, vasculopatía arterial periférica, ateromatosis aórtica o de troncos supraaórticos y enfermedad tiroidea⁵.

3. Tratamiento de referencia de la patología

El manejo de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la misma. La prevención de las complicaciones tromboembólicas se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales (ACO) o fármacos antiplaquetarios. La indicación de terapia antitrombótica, así como la elección de la alternativa farmacológica más adecuada, deben fundamentarse en una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente⁶.

Para la valoración del riesgo tromboembólico, las guías más actualizadas sobre FA recomiendan la escala CHA₂DS₂-VASc, que permite discriminar mejor los pacientes con bajo riesgo embólico. Según ésta, una puntuación de 0, 1 y 2 supone una tasa media de ictus del 0,2, 0,6 y 2,2 % al año. La escala CHADS₂ también sigue siendo utilizada, pero en detrimento de la anterior. Para valorar el riesgo de hemorragia en pacientes que van a tomar o toman ACO, la escala HAS-BLED es la más empleada⁷.

Durante mucho tiempo, los antagonistas de la vitamina K (AVK), acenocumarol y warfarina, han sido la única opción disponible para establecer terapia con anticoagulantes orales (TAO), salvando aquellos casos en los que por circunstancias especiales, se empleasen antiagregantes plaquetarios. Sin embargo, en 2012 se aprobaron nuevos anticoagulantes orales (NACO) cuyos beneficios e inconvenientes respecto al uso de AVK han sido discutidos ampliamente. Estos NACO son: un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y dos inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán y apixabán).

En España, con el objetivo de identificar aquellos pacientes que se pudiesen beneficiar más del tratamiento con los NACO, se ha publicado un Informe de Posicionamiento Terapéutico con recomendaciones sobre el uso de estos fármacos frente al uso de AVK⁸. Dichas recomendaciones establecen como norma general iniciar TAO en pacientes con una puntuación CHADS₂ ≥ 2 y fija los criterios que debe cumplir un paciente para ser tratado con uno de los NACO, en lugar de con AVK. En la actualización de este documento (pendiente de publicación) el criterio se ha modificado, siendo candidatos a TAO aquellos pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2.

Se realizó una búsqueda (20 de mayo de 2015) de guías de práctica clínica de los últimos cinco años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)*, y en las páginas web de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, europea y española) para identificar las principales recomendaciones en cuanto al inicio del tratamiento anticoagulante en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular. Se utilizaron términos libres. Se describen a continuación:

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015)**⁹: recomienda iniciar TAO en pacientes con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2.

- **American Collage of Cardiology Foundation / American Heart Association / Heart Rhythm Society (ACCF/AHA/HRS) (2014)¹⁰**: recomienda iniciar TAO en pacientes con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y no lo recomienda en pacientes con CHA₂DS₂-VASc de 0 ó 1.
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2013)¹¹**: recomienda iniciar TAO en pacientes con CHADS₂ ≥ 1 . Concretamente, recomienda el uso de NACOs en pacientes con CHADS₂ ≥ 1 que sean incapaces de conseguir un control adecuado de la anticoagulación con warfarina.
- **European Society Cardiology (ESC) (2012)¹²**: recomienda iniciar TAO en pacientes con CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 .

La mayoría de estas guías recomiendan la monitorización estrecha del riesgo de hemorragia en aquellos pacientes con una puntuación en la escala HAS-BLED ≥ 3 y establecen que la selección de la TAO debe realizarse en función de factores individuales de cada paciente, estableciendo como opciones válidas tanto los NACO como los AVK.

En Andalucía, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA) publicó en 2012 un informe de evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia de los NACO en pacientes con FA no valvular⁶, así como una guía de recomendaciones para la elección de la TAO¹³ destinada a la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular, en aquellos pacientes que presentasen indicación para la misma. Dichas recomendaciones fueron reflejadas en el Informe de Posicionamiento Terapéutico publicado a nivel nacional⁸.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda bibliográfica (fecha de la búsqueda: 20 de mayo de 2015) en las siguientes bases de datos, localizando los documentos publicados en los últimos tres años: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en la agencia reguladora europea (para localización del EPAR) y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

Un evaluador realizó la selección de los artículos, y llevó a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue evaluada mediante el listado de comprobación AMSTAR.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)
(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con riesgo de ictus o embolia sistémica.
Intervención	Edoxabán
Comparadores más apropiados	<ul style="list-style-type: none"> • Acenocumarol • Warfarina • Dabigatrán • Rivaroxabán • Apixabán
Resultados de eficacia y seguridad	<p><u>Eficacia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ictus • Embolia sistémica • Mortalidad • Infarto de miocardio <p><u>Seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento, incluyendo hemorragia grave, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal. • Interrupción del tratamiento debido a EA al

	tratamiento.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis tradicionales, metanálisis en red y ensayos clínicos pivotaes [ensayos controlados aleatorizados (ECA) fase III].

Resultados de eficacia y seguridad:

Se localizaron un total de 46 artículos (2 en *The Cochrane Library*, 9 en CRD y 35 en MEDLINE).

Se localizó un informe en desarrollo en la página web del NICE, sobre la evaluación de edoxabán en la prevención del ictus y eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular. Su objetivo era centrar la pregunta de investigación y no incluía resultados, por lo que no se ha incluido en el presente informe¹⁴. En la página web de la CADTH no se ha localizado ningún informe.

Se ha localizado un metanálisis en red de comparaciones mixtas de tratamientos (CMT) de apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán, dosis ajustadas de AVK, ácido acetilsalicílico (AAS), AAS y clopidogrel que evalúa las variables de resultado "ictus o EES" y "hemorragia grave"¹⁵. Los resultados principales son descritos más adelante.

Para el análisis de la eficacia y seguridad de edoxabán vs. warfarina se exponen a continuación los datos del ECA pivotal de edoxabán, extraídos de su publicación¹⁶ y del EPAR¹⁷. El resto de artículos localizados han sido excluidos por no responder a la pregunta PICO(D) planteada. En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 3) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 5.

ECA pivotal ENGAGE AF-TIMI48¹⁶

Tabla 3. Principales características del estudio.

Estudio	ENGAGE AF-TIMI 48. Edoxabán vs. warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
Diseño	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado, de tres grupos: 60 mg de edoxabán, 30 mg de edoxabán y warfarina. Los pacientes se estratificaron según el riesgo tromboembólico (CHADS ₂ de 2 ó 3 vs. CHADS ₂ de 4, 5 ó 6) y según la necesidad de reducir la dosis de edoxabán (por aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml / min, peso ≤ 60kg o administración concomitante de verapamilo, quinidina o dronedarona).
Duración	Reclutamiento de pacientes: noviembre 2008- noviembre 2010.
Hipótesis	No inferioridad.
Grupo tratamiento 1 (n=7035)	Edoxabán 60 mg una vez al día.
Grupo tratamiento 2 (n=7034)	Edoxabán 30 mg una vez al día.
Grupo tratamiento 3 (n=7036)	Warfarina a dosis ajustadas para conseguir un INR 2-3.
Variables evaluadas	<u>Variables principales:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> - Eficacia: ictus (hemorrágico o isquémico) o EES. - Seguridad: hemorragia grave durante el tratamiento, según define la <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (ISTH). <p><u>Otras variables:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad por cualquier causa. - Mortalidad de causa cardiovascular. - Infarto de miocardio.
Descripción del análisis	<p>Análisis por intención de tratar modificado (ITTm) (pacientes aleatorizados y que han recibido al menos una dosis de los fármacos de estudio durante el periodo de tratamiento*).</p> <p>Para cumplir la no inferioridad, el límite superior del IC97,5 % del HR para la variable principal de eficacia no debía exceder 1,38. En caso de cumplirse la no inferioridad para alguna de las dosis de edoxabán, se procedió al estudio de superioridad, en base a un análisis por intención de tratar (ITT) (considerando todos los eventos ocurridos durante el periodo global de estudio†).</p> <p>Se calculó que con 672 eventos en la variable principal, se podría rechazar la hipótesis nula de que edoxabán es inferior a warfarina, con una potencia del 87%.</p>
Criterios de Inclusión	≥ 21 años, FA documentada en los 12 meses previos, riesgo tromboembólico moderado-alto (CHADS ₂ ≥ 2) e indicación de anticoagulación durante la duración del ensayo.
Criterios de Exclusión	FA transitoria secundaria a otra alteración reversible, aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min, alto riesgo de hemorragia o alteración hemorrágica hereditaria o adquirida, doble terapia antiplaquetaria, estenosis mitral moderada-grave, contraindicación a terapia anticoagulante, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o ictus en los 30 días previos e incapacidad para adherirse a los procedimientos del estudio.
Características basales (warfarina vs. dosis alta de edoxabán vs. dosis baja de edoxabán)	<p>Edad media (años): 72 vs. 72 vs. 72.</p> <p>Mujeres (%): 37,5 vs. 37,9 vs. 38,8.</p> <p>Región (%): Norteamérica (22,2 vs. 22,2 vs. 22,2), Latinoamérica (12,6 vs. 12,6 vs. 12,6), Oeste de Europa (15,3 vs. 15,3 vs. 15,3), Este de Europa (33,8 vs. 33,9 vs. 33,8), otros (16,0 vs. 16,0 vs. 16,0).</p> <p>FA paroxística (%): 25,3 vs. 24,9 vs. 26,1.</p> <p>Factores de riesgo (%): edad ≥ 75 años (40,1 vs. 40,5 vs. 39,9), ictus o ataque isquémico transitorio previos (28,3 vs. 28,1 vs. 28,5), insuficiencia cardíaca congestiva (57,5 vs. 58,2 vs. 56,6), diabetes mellitus (35,8 vs. 36,4 vs. 36,2), hipertensión (93,6 vs. 93,7 vs. 93,5).</p> <p>Puntuación CHADS₂(%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - CHADS₂ ≤ 3: 77,4 vs. 77,1 vs. 77,8. - CHADS₂ 4-6: 22,6 vs. 22,9 vs. 22,2. <p>Necesidad de reducir la dosis de edoxabán en la aleatorización: 25,4 vs. 25,4 vs. 25,4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aclaramiento de creatinina ≤ 50ml / min: 19,3 vs. 19,6 vs. 19,0 - Peso ≤ 60 kg: 10,0 vs. 9,7 vs. 9,9 - Uso de verapamilo, quinidina o dronedarona: 3,5 vs. 3,7 vs. 3,7 <p>Uso previo de AVK durante ≥ 60 días: 58,8 vs. 58,8 vs. 59,2</p>
Seguimiento del tratamiento	La duración media de la exposición al tratamiento fue 2,5 años y la mediana de seguimiento 2,8 años. Un 10,5 % de los pacientes no completaron el estudio por fallecimiento y un 1,2 % por retirada del consentimiento.
* Periodo de tratamiento: desde que los pacientes toman fármacos del estudio hasta tres días después de la última dosis.	

† Periodo global del estudio: desde la aleatorización hasta la última visita de seguimiento.

Los principales resultados de eficacia se muestran en la siguiente tabla (Tabla 4).

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del ECApivotal.

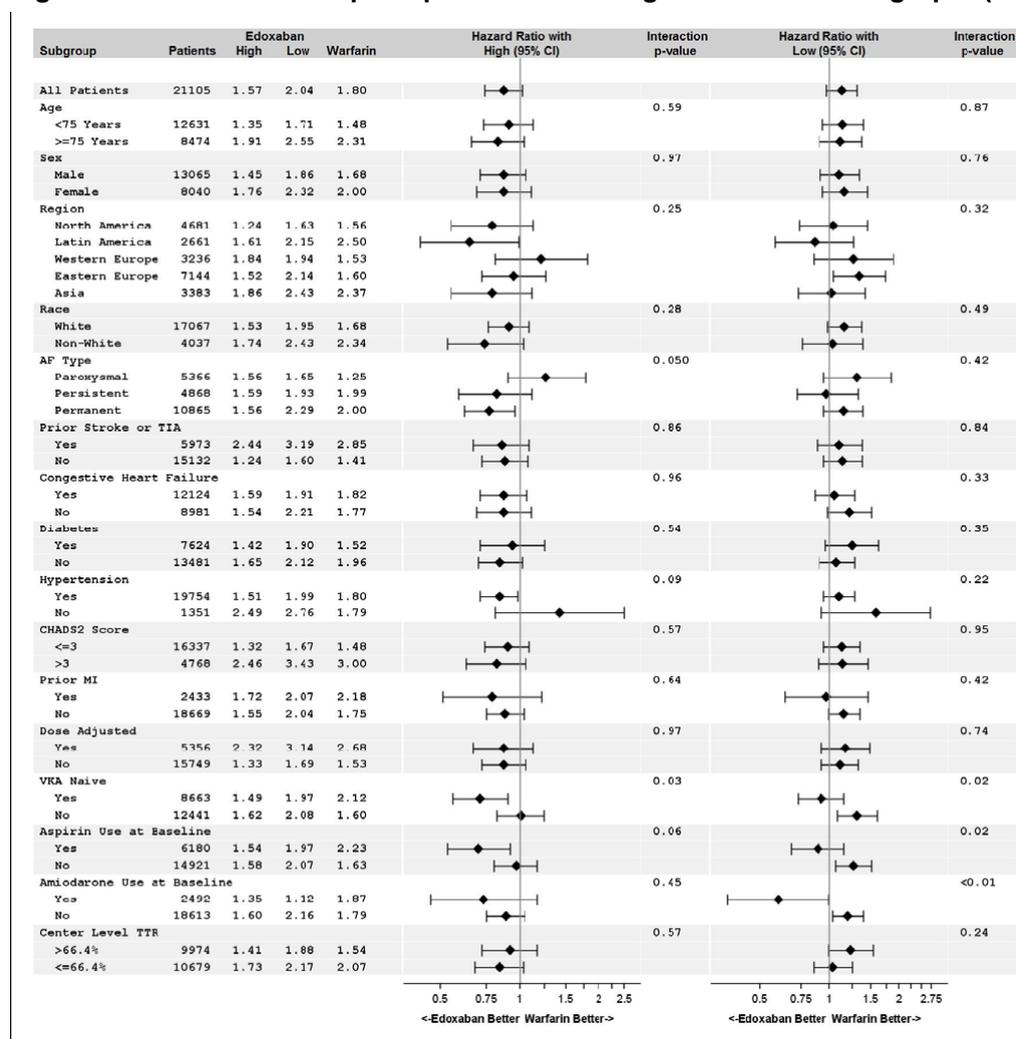
Variables	Warfarina (n=7036)	Dosis alta edoxabán (n=7035)	HR dosis alta edoxabán vs. warfarina (IC 95%)	Dosis baja edoxabán (n=7034)	HR dosis baja edoxabán vs. warfarina (IC 95%)
Ictus o EES (% pacientes/año). ITT modificado. No inferioridad.	1,50	1,18	0,79 (0,63-0,99)* $p < 0,001$	1,61	1,07 (0,87-1,31)* $p = 0,005$
Ictus o EES (% pacientes/año). ITT. Superioridad.	1,80	1,57	0,87 (0,73-1,04)* $p = 0,08†$	2,04	1,13 (0,96-1,34)* $p = 0,10$
Ictus isquémico o EES (% pacientes/año), por protocolo. No inferioridad.	0,93	1,01	0,92 (0,71-1,23)*	1,49	1,47 (1,20-1,80)
Ictus isquémico o EES (% pacientes/año), ITT. Superioridad.	1,33	1,36	0,98 (0,78-1,23) ‡ $p = 0,79$	1,89	1,39 (1,12-1,72) ‡ $p < 0,0001$
Ictus hemorrágico (% pacientes/año)	0,47	0,26	0,54 (0,38-0,77) $p < 0,001$	0,16	0,33 (0,22-0,50) $p < 0,001$
Ictus isquémico (% pacientes/año)	1,25	1,25	1,00 (0,83-1,19) $p = 0,97$	1,77	1,41 (1,19-1,67) $p < 0,001$
EES (% pacientes/año)	0,12	0,08	0,65 (0,34-1,24) $p = 0,19$	0,15	1,24 (0,72-2,15) $p = 0,43$
Muerte por cualquier causa (% pacientes/año)	4,35	3,99	0,92 (0,83-1,01) $p = 0,08$	3,80	0,87 (0,79-0,96) $p = 0,006$
Muerte de causa cardiovascular (% pacientes/año)	3,17	2,74	0,86 (0,77-0,97) $p = 0,013$	2,71	0,85 (0,76-0,96) $p = 0,008$
Infarto de miocardio	0,75	0,70	0,94 (0,74-1,19) $p = 0,60$	0,89	1,19 (0,95-1,49) $p = 0,13$
* Se utilizaron IC 97,5%.					
† El valor de p no alcanzó el valor de significación estadística preestablecido en el protocolo ($p < 0,01$) para alcanzar la superioridad.					
‡ Se utilizaron IC 99%.					

La dosis alta de edoxabán tuvo una menor tasa anual de ictus (isquémico o hemorrágico) o EES que warfarina, demostrando una reducción del riesgo relativo del 21% (HR=0,79; IC al 97,5 % 0,63-0,99; $p < 0,001$). Por el contrario, la dosis baja de edoxabán tuvo una tasa anual de ictus o EES ligeramente superior a warfarina, aunque en el análisis principal (ITTm) cumplía el criterio de no inferioridad (HR=1,07; IC al 97,5 % 0,87-1,31; $p = 0,005$). El análisis de superioridad mostró una tendencia favorable a la dosis alta de edoxabán frente a warfarina, pero sin alcanzar la significación estadística.

Los resultados de la variable principal de eficacia en los análisis de subgrupos fueron,

en general, consistentes con los resultados globales, como se puede observar en las siguientes figuras (figuras 1 y 2) aunque existe una tendencia a favor de warfarina para los pacientes del Oeste de Europa y en aquellos con función renal normal:

Figura 1. HR de la variable principal de eficacia según análisis de subgrupos (ITT)



Fuente: Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.

Figura 2. HR de la variable principal de eficacia según función renal (ITTm) de edoxabán 60 mg vs. warfarina

CrCL subgroup (mL/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			Edoxaban 60 mg vs Warfarin HR (95% CI)
	M	n	%/yr [a]	M	n	%/yr [a]	
Stroke/SEE							
CrCL ≥30 to ≤ 50	1302	76	2.29	1305	87	2.68	0.86 (0.632, 1.169)
CrCL > 50 to < 80	3007	121	1.49	3048	176	2.18	0.68 (0.538, 0.854)
CrCL ≥ 80	2633	91	1.26	2608	70	0.97	1.31 (0.958, 1.787)
Ischemic Stroke/SEE							
CrCL ≥30 to ≤ 50	1302	63	1.89	1305	67	2.05	0.93 (0.660, 1.314)
CrCL > 50 to < 80	3007	105	1.29	3048	129	1.59	0.80 (0.622, 1.041)
CrCL ≥ 80	2633	76	1.05	2608	55	0.76	1.39 (0.983, 1.968)
Ischemic Stroke							
CrCL ≥30 to ≤ 50	1302	58	1.74	1305	59	1.81	0.97 (0.677, 1.398)
CrCL > 50 to < 80	3007	99	1.22	3048	121	1.49	0.81 (0.620, 1.055)
CrCL ≥ 80	2633	73	1.01	2608	52	0.72	1.41 (0.990, 2.018)
Hemorrhagic Stroke							
CrCL ≥30 to ≤ 50	1302	13	0.38	1305	23	0.70	0.54 (0.276, 1.071)
CrCL > 50 to < 80	3007	19	0.23	3048	51	0.62	0.37 (0.220, 0.631)
CrCL ≥ 80	2633	16	0.22	2608	16	0.22	1.00 (0.501, 2.008)
Myocardial Infarction							
CrCL ≥30 to ≤ 50	1302	32	0.95	1305	34	1.03	0.92 (0.567, 1.494)
CrCL > 50 to < 80	3007	63	0.77	3048	63	0.77	1.00 (0.707, 1.422)
CrCL ≥ 80	2633	35	0.48	2608	40	0.55	0.88 (0.557, 1.381)
CV Mortality							
CrCL ≥30 to ≤ 50	1302	165	4.79	1305	204	6.02	0.80 (0.654, 0.985)
CrCL > 50 to < 80	3007	193	2.32	3048	259	3.10	0.75 (0.620, 0.900)
CrCL ≥ 80	2633	155	2.10	2608	134	1.82	1.16 (0.920, 1.462)

Los resultados principales de seguridad se muestran en la siguiente tabla (Tabla 5):

Tabla 5. Principales resultados de seguridad del ECA pivotal.

Variables	Warfarina (n=7012)	Dosis alta edoxabán (n=7012)	HR dosis alta edoxabán vs. warfarina (IC 95%)	Dosis baja edoxabán (n=7002)	HR dosis baja edoxabán vs. warfarina (IC 95%)
Hemorragia grave (% pacientes/año)	3,43	2,75	0,80 (0,71-0,91) $p < 0,001$	1,61	0,47 (0,41-0,55) $p < 0,001$
- Mortal (% pacientes/año)	0,38	0,21	0,55 (0,36-0,84) $p = 0,006$	0,13	0,35 (0,21-0,57) $p < 0,001$
- En órgano crítico (% pacientes/año)	1,36	0,70	0,51 (0,41-0,65) $p < 0,001$	0,44	0,32 (0,24-0,42) $p < 0,001$
- Pérdida de sangre ≥ 2 g/dL (% pacientes/año)	2,13	2,08	0,98 (0,84-1,14) $p = 0,78$	1,19	0,56 (0,47-0,67) $p < 0,001$
- HIC (% pacientes/año)	0,85	0,39	0,47 (0,34-0,63) $p < 0,001$	0,26	0,30 (0,21-0,43) $p < 0,001$
- HIC mortal (% pacientes/año)	0,27	0,15	0,58 (0,35-0,95) $p = 0,03$	0,08	0,28 (0,15-0,53) $p < 0,001$

- Hemorragia gastrointestinal (% pacientes/año)	1,23	1,51	1,23 (1,02-1,50) $p = 0,03$	0,82	0,67 (0,53-0,83) $p < 0.001$
Hemorragia grave o no clínicamente relevante (% pacientes/año)	10,15	8,67	0,86 (0,79-0,93) $P < 0.001$	6,60	0,66 (0,60-0,71) $p < 0.001$

Para evaluar el balance riesgo/beneficio de edoxabán se analizaron además diferentes variables compuestas. La variable “ictus, EES, hemorragia mayor o muerte de cualquier causa” presentó un HR de 0,89 (IC 95 % 0,83- 0,96, $p = 0,003$) (dosis alta de edoxabán vs. warfarina) y de 0,83 (IC 95 % 0,77- 0,90, $p < 0,001$) (dosis baja de edoxabán vs. warfarina).

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexol.

Metanálisis en red de comparaciones mixtas de tratamiento¹⁵

Se ha publicado en 2014 una revisión sistemática que incluye un metanálisis en red bayesiano sobre la eficacia y seguridad comparadas de los NACOs entre ellos mismos y en comparación con los fármacos antiplaquetarios en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Las variables estudiadas son “ictus o EES” y “hemorragia grave”, según define la ISTH. Se utilizó el *software WinBUGS* para *network metanalysis* (NMA) bayesiano empleando un modelo binomial que permite el uso de estudios con múltiples brazos. Se llevaron a cabo NMA de efectos fijos y aleatorios, aunque se presentaron los resultados del modelo de efectos fijos.

Se evaluó la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios. Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar “ictus o EES” y “hemorragia grave” según puntuación CHADS₂, edad y tiempo en rango terapéutico. Se valoró la consistencia entre la evidencia directa y la indirecta generada.

La revisión sistemática incluyó 16 ECAs sobre: apixabán (5 mg dos veces al día), dabigatrán (150 ó 110 mg dos veces al día), edoxabán (30 ó 60 mg al día), rivaroxabán (20 mg al día), dosis estándares ajustadas de AVK, AAS a dosis bajas (< 100 mg) o media (100—300 mg) y AAS con clopidogrel (75 mg/día). De los 82.396 pacientes aleatorizados incluidos en el análisis, el 96 % de los pacientes procedían de cinco grandes ECAs: ENGAGE AF-TIMI 48 (n = 21.025), ARISTOTLE (n = 18.201), RE-LY (n = 18.113), ROCKET-AF (n = 14.264) y ACTIVE-W (n = 6.706).

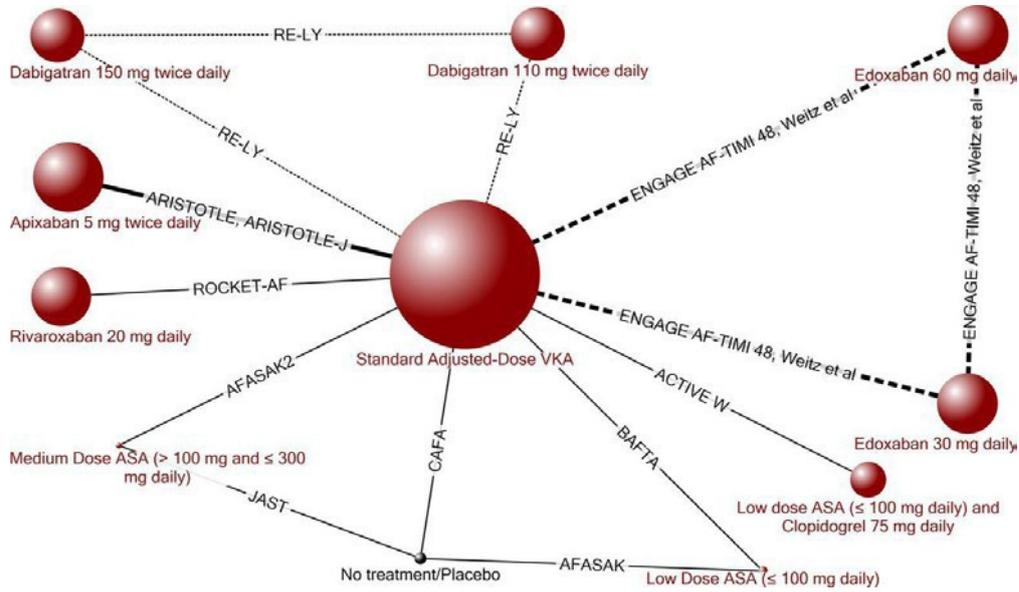
La calidad metodológica de cada uno de los estudios fue evaluada, encontrándose una diferencia sustancial entre ellos. Sin embargo, los grandes ECAs que compararon los NACOs con dosis estándares ajustadas de AVK, y que suponen la gran mayoría de los pacientes incluidos en la revisión sistemática, fueron rigurosos en su metodología.

Resultados en ictus o EES:

En el NMA se incluyeron 12 ECAs (82.396 pacientes), correspondientes a ocho intervenciones además de placebo / observación. Cuatro ECAs no se incluyeron por no disponer de resultados en la variable “ictus o EES” o tener ceros en ambos grupos. La red de

evidencia se presenta en la siguiente figura:

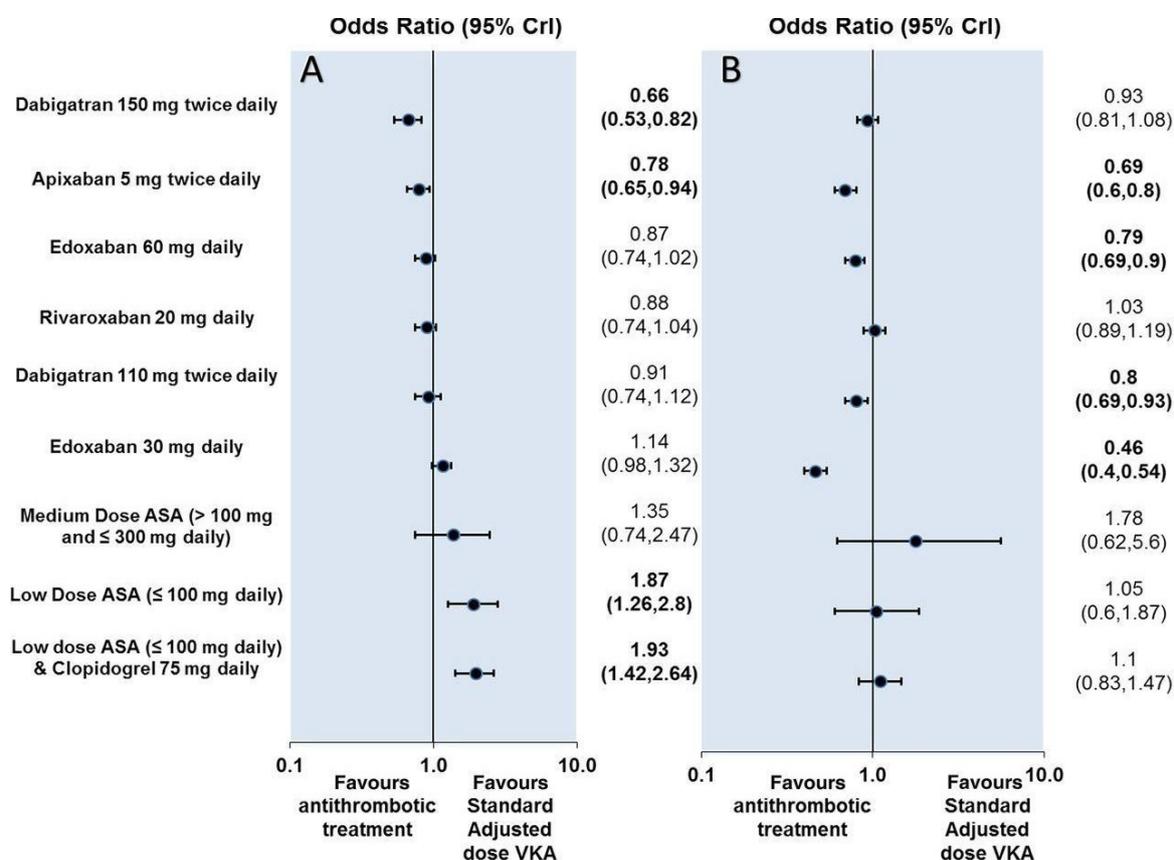
Figura 3. Resultados del NMA para ictus oEES



Fuente: Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*.2014;4:e004301.

En la siguiente figura (Figura 4) se presentan los resultados de odds ratio (OR) para la variable “ictus o EES” (A) y “hemorragia grave” (B) del NMA bayesiano vs. dosis estándares ajustadas de AVK y en la Figura 5 las obtenidas para todas las posibles comparaciones.

Figura 4. OR para ictus o EES y hemorragia grave del NMA vs. dosis estándares ajustadas de AVK.



Fuente: Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*.2014;4:e004301.

No se han encontrado diferencias significativas entre edoxabán (30 ó 60 mg) y dosis ajustadas de AVK en ictus o EES.

Figura 5. OR del NMA para ictus o EES y hemorragia grave para todas las comparaciones.

Standard Adjusted-Dose VKA	0.93 (0.81,1.08)	0.69 (0.6,0.8)	0.79 (0.69,0.9)	1.03 (0.89,1.19)	0.8 (0.69,0.93)	0.46 (0.4,0.54)	1.78 (0.62,5.6)	1.05 (0.6,1.87)	1.1 (0.83,1.47)
0.66 (0.53,0.82)	Dabigatran 150 mg twice daily	0.74 (0.6,0.91)	0.84 (0.69,1.03)	1.1 (0.9,1.35)	0.86 (0.74,1.003)	0.5 (0.4,0.61)	1.91 (0.66,6.08)	1.13 (0.63,2.04)	1.18 (0.85,1.63)
0.78 (0.65,0.94)	1.19 (0.89,1.58)	Apixaban 5 mg twice daily	1.14 (0.93,1.38)	1.49 (1.21,1.82)	1.16 (0.94,1.43)	0.67 (0.54,0.83)	2.57 (0.89,8.18)	1.52 (0.85,2.75)	1.59 (1.16,2.2)
0.87 (0.74,1.02)	1.31 (1.002,1.73)	1.11 (0.87,1.41)	Edoxaban 60 mg daily	1.31 (1.08,1.59)	1.02 (0.83,1.25)	0.59 (0.5,0.69)	2.27 (0.78,7.17)	1.34 (0.75,2.41)	1.4 (1.02,1.92)
0.88 (0.74,1.04)	1.33 (1.01,1.76)	1.12 (0.87,1.43)	1.01 (0.8,1.28)	Rivaroxaban 20 mg daily	0.78 (0.63,0.96)	0.45 (0.37,0.56)	1.74 (0.6,5.48)	1.02 (0.57,1.85)	1.07 (0.78,1.48)
0.91 (0.74,1.12)	1.38 (1.11,1.74)	1.17 (0.88,1.53)	1.05 (0.81,1.37)	1.04 (0.8,1.36)	Dabigatran 110 mg twice daily	0.58 (0.47,0.72)	2.22 (0.77,7.03)	1.31 (0.73,2.37)	1.37 (0.99,1.9)
1.14 (0.98,1.32)	1.73 (1.32,2.26)	1.45 (1.15,1.84)	1.31 (1.13,1.54)	1.3 (1.04,1.63)	1.25 (0.97,1.61)	Edoxaban 30 mg daily	3.85 (1.32,12.18)	2.27 (1.26,4.1)	2.38 (1.72,3.3)
1.35 (0.74,2.47)	2.04 (1.08,3.9)	1.72 (0.92,3.24)	1.56 (0.84,2.91)	1.54 (0.83,2.88)	1.48 (0.79,2.8)	1.18 (0.64,2.21)	Medium Dose ASA (> 100 mg and ≤ 300 mg daily)	0.59 (0.17,1.94)	0.62 (0.19,1.84)
1.87 (1.26,2.8)	2.84 (1.81,4.5)	2.39 (1.55,3.72)	2.16 (1.42,3.34)	2.14 (1.4,3.31)	2.05 (1.32,3.23)	1.64 (1.08,2.53)	1.39 (0.74,2.61)	Low Dose ASA (≤ 100 mg daily)	1.05 (0.55,1.97)
1.93 (1.42,2.64)	2.93 (2.01,4.3)	2.46 (1.73,3.54)	2.23 (1.58,3.17)	2.2 (1.55,3.14)	2.11 (1.46,3.07)	1.69 (1.21,2.4)	1.43 (0.73,2.81)	1.03 (0.62,1.7)	Low dose ASA (≤ 100 mg daily) & Clopidogrel 75 mg daily

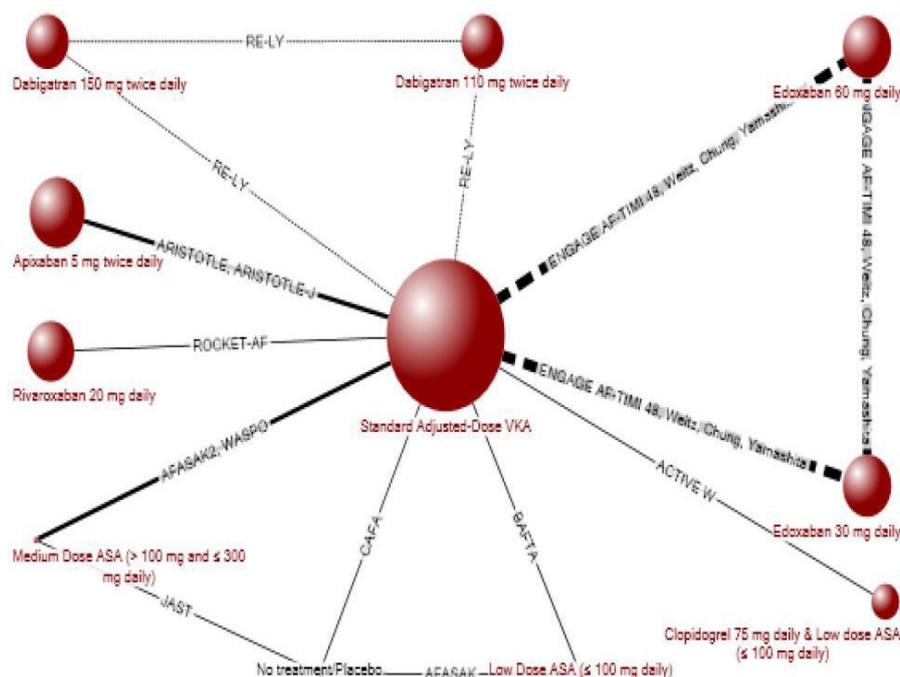
Fuente: Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*.2014;4:e004301.

Al considerar los resultados de las CMT entre edoxabán y el resto de NACOs (dejando a un margen la terapia antiplaquetaria), se observa que edoxabán 60 mg no presenta diferencias significativas con el resto de NACOs en ictus o ES, salvo el aumento de odds significativo obtenido cuando se compara dabigatrán 150 mg vs. edoxabán 60 mg [OR (ICr 95 %): 1,31 (1,002 a 1,73)]. Sin embargo, sí se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar edoxabán 30 mg vs. rivaroxabán [OR (ICr 95 %): 1,3 (1,04 a 1,63)], edoxabán 30 mg vs. edoxabán 60 mg [OR (ICr 95 %): 1,31 (1,13 a 1,54)], edoxabán 30 mg vs. apixabán [OR (ICr 95 %): 1,45 (1,15 a 1,84)] y edoxabán 30 mg vs. dabigatrán 150 mg [OR (ICr 95 %): 1,73 (1,32 a 2,26)]. No se observaron diferencias entre edoxabán 30 mg y dabigatrán 110 mg.

Resultados en hemorragiagrave:

En el NMA se incluyeron 15 ECAs (83.015 pacientes), correspondientes a ocho intervenciones además de placebo / observación. La red de evidencia es similar a la de la Figura 3 pero incluye un ECA más, que compara la dosis media de AAS con dosis ajustadas de AVK y dos ECAs que comparan edoxabán con dosis ajustadas de AVK (Figura 4).

Figura 6. Resultados del NMA para hemorragiagrave



Fuente: Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*.2014;4:e004301.

Tanto edoxabán 30 mg como edoxabán 60 mg se asocian a una reducción del riesgo de hemorragia grave comparada con dosis estándares ajustada de AVK (Figura 2).

Al considerar los resultados de CMT entre edoxabán y el resto de NACOs (dejando a un margen la terapia antiplaquetaria), se observa que edoxabán 30 mg reduce significativamente la odds de hemorragia grave vs. dabigatrán 110 mg [OR (ICr95 %): 0,58 (0,47 a 0,72)], vs. rivaroxabán [OR (ICr95 %): 0,45 (0,37 a 0,56)], vs. edoxabán 60 mg [OR (ICr95 %): 0,59 (0,5 a 0,69)], vs. apixabán [OR (ICr95 %): 0,67 (0,54 a 0,83)] y vs. dabigatrán 150 mg [OR (ICr95 %): 0,5 (0,4 a 0,61)]. Edoxabán 60 mg no presenta diferencias significativas respecto al resto de ACOs, exceptuando cuando se compara rivaroxabán vs. edoxabán 60 mg para hemorragia grave [OR (ICr95 %): 1,31 (1,08 a 1,59)].

Calidad de la revisión sistemática:

La calidad la revisión sistemática se consideró alta, según la escala AMSTAR, debido a que la pregunta principal de investigación estuvo adecuadamente formulada y la metodología empleada en la búsqueda bibliográfica, extracción de datos y combinación de los mismos fueron adecuadas (Anexo I).

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Como fortalezas del ensayo pivotal cabe destacar el cegamiento, el tamaño de muestra, un amplio seguimiento, bajo porcentaje de pérdidas y el elevado tiempo en rango terapéutico medio del grupo de pacientes con warfarina (68,4%).

En estudios de no inferioridad la EMA recomienda realizar un análisis por protocolo y un análisis por ITT. En el ensayo pivotal, se presentan los resultados por ITTm, pero también se han llevado a cabo análisis de sensibilidad empleando como variable principal “ictus isquémico / EES”, sin incluir el ictus hemorrágico como recomienda la agencia europea para estudios de esta patología, y con un análisis por protocolo. Los resultados de ambos análisis confirmaron la no inferioridad de edoxabán 60 mg vs. warfarina. Sin embargo, y a pesar de los hallazgos del análisis principal por ITTm de edoxabán 30 mg vs. warfarina, el análisis de sensibilidad empleando “ictus isquémico / EES” por protocolo demostró la inferioridad de edoxabán 30 mg vs. warfarina.

La aleatorización se estratificó por puntuación CHADS₂ y por necesidad de reducir la dosis de edoxabán, por lo que sus resultados son válidos metodológicamente. Sin embargo, las diferencias encontradas en cuanto a zona geográfica y aclaramiento de creatinina proceden de análisis exploratorios y, por tanto, la validez de las diferencias encontradas es limitada y de difícil interpretación.

El comparador se considera adecuado por tratarse de terapia estándar. No obstante y ante el desarrollo de NACOs con mecanismos de acción similares a edoxabán, hubiese sido ideal compararlo de forma directa frente a otros NACOs de mecanismo de acción similar.

La principal fortaleza del NMA es que proporciona los resultados de la comparación de cada NACO vs. otro, incluyendo ya edoxabán. Sus resultados están en consonancia con los hallazgos previamente obtenidos en el informe “Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular” publicado por AETSA en 2013⁶, salvando que, en este último, aún no se incluía edoxabán. Como limitaciones del mismo se podría destacar la heterogeneidad de los pacientes y de los estudios incluidos, la presentación de los resultados del modelo de efectos fijos que puede sesgar los resultados a favor de los NACOs y el haber contemplado tanto el ictus isquémico como el hemorrágico en la variable principal.

Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	En general, la mayoría de características basales de los pacientes incluidos se corresponden con la de la población diana. Sin embargo, el estudio sólo incluye pacientes con una puntuación en la escala CHADS ₂ ≥2, por lo que en pacientes con riesgo tromboembólico bajo la aplicabilidad de los resultados es limitada.
Intervención	El fármaco objeto de estudio ha sido empleado tal y como establece la ficha técnica.
Comparadores	Dado que se están empleando otros ACOs con mecanismos de acción similares a edoxabán, y en la actualidad todos se sitúan en el mismo lugar terapéutico y frente a los AVK, se podría haber comparado edoxabán frente a alguno de los NACOs.
Resultados	Las variables contempladas en el ensayo pivotal son clínicamente relevantes y con un periodo de seguimiento largo.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la tabla a continuación se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o

evidencia con bajo nivel de confianza), comparando el perfil de evidencia del fármaco (pregunta de investigación enunciada) con la evidencia disponible (resultados de efectividad y seguridad identificados tras la evaluación de edoxabán).

Tabla 7. Perfil y gaps de evidencia.

Perfil de evidencia del fármaco				
Justificación para el uso del fármaco.				
Edoxabán es uno de los nuevos anticoagulantes orales a los que se les puede atribuir ciertas ventajas frente al uso de AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular, como son un rápido comienzo de acción, un efecto antitrombótico predecible, y una menor probabilidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos. Este perfil farmacológico hace posible su administración a dosis fijas, sin necesidad de monitorización y ajuste posológico rutinario.				
Indicación del fármaco				
Pacientes	Intervención		Comparador/es	
Pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con riesgo de ictus o embolia sistémica.	Edoxabán 60 ó 30 mg diarios.		Acenocumarol Warfarina Dabigatrán Rivaroxabán Apixabán	
Diseños de los estudios				
Revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados				
Variable Resultado- 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
Mortalidad por cualquier causa	Mortalidad por causa cardiovascular	Ictus o evento embólico sistémico	Hemorragia grave	Hemorragia intracraneal
Gaps de evidencia				
Resultados de la evaluación				
Variable Resultado- 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
Un ECA edoxabán vs. warfarina HR = 0,92 (0,83—1,01) P = 0,08 (edoxabán 60 mg) HR = 0,87 (0,79—0,96) P = 0,006 (edoxabán 30 mg)	Un ECA edoxabán vs. warfarina HR = 0,86 (0,77—0,97) P = 0,013 (edoxabán 60 mg) HR = 0,85 (0,76—0,96) P = 0,008 (edoxabán 30 mg)	Un ECA edoxabán vs. warfarina HR = 0,79 (0,63—0,99) P < 0,001 (edoxabán 60 mg) HR = 1,07 (0,87—1,31) P = 0,005 (edoxabán 30 mg)	Un ECA edoxabán vs. warfarina HR = 0,80 (0,71—0,91) P < 0,001 (edoxabán 60 mg) HR = 0,47 (0,41—0,55) P < 0,001 (edoxabán 30 mg)	Un ECA edoxabán vs. warfarina HR = 0,47 (0,34—0,63) P < 0,001 (edoxabán 60 mg) HR = 0,30 (0,21—0,43) P < 0,001 (edoxabán 30 mg)

		<p>Un NMA de todos los NACOs</p> <p>Edoxabán 60 mg vs. dabigatrán 150 mg dos veces al día OR=1,31 (1,002—1,73)</p> <p>Edoxabán 30 mg vs. rivaroxabán [OR (ICr 95 %): 1,3 (1,04 a 1,63)], vs. edoxabán 60 mg [OR (ICr 95 %): 1,31 (1,13 a 1,54)], apixabán [OR (ICr 95 %): 1,45 (1,15 a 1,84)] y vs. dabigatrán 150 mg [OR (ICr 95 %): 1,73 (1,32 a 2,26)].</p> <p>Resto sin diferencias significativas.</p>	<p>Un NMA de todos los NACOs</p> <p>Edoxabán 30 mg vs. dabigatrán 110 mg [OR (ICr95%): 0,58 (0,47 a 0,72)], vs. rivaroxabán [OR (ICr95%): 0,45 (0,37 a 0,56)], vs. edoxabán 60 mg [OR (ICr95%): 0,59 (0,5 a 0,69)], vs. apixabán [OR (ICr95%): 0,67 (0,54 a 0,83)] y vs. dabigatrán 150 mg [OR (ICr95%): 0,5 (0,4 a 0,61)].</p> <p>Rivaroxabán vs. edoxabán 60 mg [OR (ICr95%): 1,31 (1,08 a 1,59)].</p> <p>Resto sin diferencias significativas</p> <p>.</p>	
--	--	---	---	--

5. Puntos clave

Edoxabán 60 mg es no inferior a warfarina en la prevención de ictus (isquémico o hemorrágico) o EES en pacientes con fibrilación auricular no valvular (ITTm), aunque no ha demostrado ser superior (ITT). El análisis de sensibilidad que ha evaluado el ictus isquémico o EES en un análisis por protocolo confirma dichos resultados. En comparación con warfarina, reduce significativamente la mortalidad de causa cardiovascular y el ictus hemorrágico, aunque no la mortalidad por cualquier causa ni el ictus isquémico ni los EES, ni el infarto de miocardio. Reduce significativamente las hemorragias graves, las HIC y las hemorragias graves o no clínicamente relevantes, sin embargo, se asocia con un incremento significativo de las hemorragias gastrointestinales graves frente a warfarina.

Edoxabán 30 mg es no inferior a warfarina en la prevención de ictus (isquémico o hemorrágico) o EES en pacientes con fibrilación auricular no valvular (ITTm), aunque no ha demostrado ser superior (ITT). Sin embargo, el análisis de sensibilidad que ha evaluado el ictus isquémico o EES en un análisis por protocolo ha demostrado que edoxabán 30 mg es inferior a warfarina. Reduce significativamente la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular, en comparación con warfarina. También se asocia a una reducción significativa de ictus hemorrágico, sin embargo se asocia a un aumento significativo de ictus isquémico. No presenta diferencias frente a warfarina en cuanto a EES ni infarto de miocardio. Reduce significativamente las hemorragias graves, las HIC, las hemorragias graves o no clínicamente relevantes y las hemorragias gastrointestinales graves frente a warfarina.

En la evaluación de eficacia comparada de los NACOs para la variable ictus o EES, dabigatrán 150 mg dos veces al día se asocia a una reducción significativa de eventos vs. dabigatrán 110 mg dos veces al día, edoxabán 30 mg al día, edoxabán 60 mg al día, y rivaroxabán. Apixabán y rivaroxabán se han asociado a una reducción significativa de eventos vs. edoxabán 30 mg al día.

En la evaluación de seguridad comparada de los NACOs para la variable hemorragia grave, apixabán se ha asociado a una reducción significativa de eventos vs. dabigatrán 150 mg dos veces al día y rivaroxabán, y dabigatrán 110 mg dos veces al día vs. rivaroxabán. Edoxabán 30 mg al día se asocia con una reducción significativa de eventos vs. el resto de NACOs, mientras que edoxabán 60 mg al día se asocia a una reducción significativa de eventos vs. rivaroxabán.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Lixiana® [Internet]. Londres: EMA; 2015 [consultado 22.06.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
2. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. Rev Esp Cardiol. 2014;67:259-69.
3. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1303-9.
4. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. Europace. 2011;13:1375-85.
5. Guindo J, Martínez MD, Duran I, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2013;13:9-13.
6. Abdel-Kader Martín L, Vega Coca MD, Márquez Peláez S, Navarro Caballero JA, Rodríguez López R, Romero Tabares A, Beltrán Calvo C, Molina López T. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012. Informe 2/2012. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA>
7. Manning W, Singer D, Lip G. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. En: Uptodate 72.0., Rose, BD (Ed). UpToDate, Waltham, MA, 2005.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT/V4/23122013. [Internet]. Madrid: AEMPS, 2013. URL: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/doc/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
9. National Clinical Guideline Centre. [Atrial Fibrillation: treatment and management](#). [Internet]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence; 2015 [consultado 20.07.2015] URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/qs93/resources/guidance-atrial-fibrillation-treatment-and-management-pdf>
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e1-76.
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation. [Internet]. Ottawa: CADTH; 2013. [consultado 20.05.2015] URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0003_AntithromboticAgents-AF_RecsReport-e.pdf
12. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. Eur Heart J. 2012;33:2719-47.

13. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Guía para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular. [Internet]. Sevilla: AETSA, 2012. URL: http://www.csalud.dmsas.sda.sas.juntaandalucia.es/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_ACOs_Guía_Completa_2012_octubre.pdf
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Edoxaban tosylate for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. [Internet]. Londres: NICE; 2015 [consultado 20.05.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG475/documents/atrial-fibrillation-nonvalvular-edoxaban-tosylate-id624-final-scope2>
15. Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*.2014;4:e004301.
16. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
17. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Lixiana (edoxabán). [Internet]. Londres: EMA; jul 2015 [consultado 06.07.2015]. Procedure number: EMEA/H/C/002629/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf
18. Centro Cochrane Iberoamericano (trad). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [consultado 15.06.2015]. URL: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
19. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁸

Dominios	Estudio ENGAGE AF-TIMI48
Generación de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo poco claro*
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
<p>*Los resultados del análisis de sensibilidad considerando la variable "ictus isquémico/EES" y el análisis por protocolo para el estudio de no inferioridad (aspectos recomendados por la EMA) no han sido presentados en la publicación, a pesar de haberse obtenido.</p> <p>Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁸.</p>	

Listado de comprobación para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas: AMSTAR¹⁹

1. ¿Se brindó un diseño apriori?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
2. ¿Hubo selección de estudios y extracción de datos por duplicado?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
3. ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
4. ¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
6. ¿Fueron suministradas las características de los estudios incluidos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
7. ¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
8. ¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
10. ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación?	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
11. ¿Fue incluido el conflicto de intereses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable