

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

ENGAGE-AF TIMI 48: Eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular, tratados con Edoxabán frente a Warfarina, durante una media de seguimiento de 32 meses.

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, on behalf of the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar o típica; EA: efectos adversos; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento; 3dNNT: los 3 destinos del NNT; 3tB: los 3 tiempos biográficos.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,74 (0,62-0,88), quiere decir RR 0,74 (IC 95%; 0,62-0,88).

INTRODUCCIÓN: La fibrilación auricular no valvular es un factor de ictus y otros embolismos sistémicos. El tratamiento con Warfarina reduce los ictus y embolismos sistémicos, pero un mal control del INR es menos eficaz en esa reducción de embolismos (cuando es elevado el Tiempo en Rango por debajo de 2 en el INR), y puede asociarse a hemorragias mayores (cuando es elevado el Tiempo Rango por encima de 3 en el INR, y exponencialmente por encima de 4,2).

Edoxabán se postula como un inhibidor reversible del factor Xa de la coagulación, y pretende ser igual o mejor que Warfarina en la incidencia eventos isquémicos y hemorrágicos. Se postula también como más cómodo que Warfarina porque dice no necesitar una monitorización como la del INR, porque no es un fármaco de estrecho rango terapéutico.

El ensayo ENGAGE-AF TIMI 48 se ha diseñado e implementado para averiguar el balance de beneficios y daños añadidos de Edoxabán frente a Warfarina en este tipo de pacientes.

OBJETIVO: Comparar la incidencia de ictus o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (CHADS2 2,8), tratados con Edoxabán frente a Warfarina [cuyo TRT promedio al final resultó ser 65%], y cuya media de seguimiento resultó ser de 32 meses.

En la pregunta-objetivo el término “grupo tratado con Warfarina” es multívoco (equivoco), pues cabe en la definición un buen y un mal control del INR. Mejor para los pacientes habría sido establecer la pregunta frente a Warfarina con TRT \geq 62% (buen control), sin que ello obste para la comparación frente a Warfarina con TRT < 62% (control pobre).

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS¹: Para las variables de beneficios se evaluaron los 7.034 y 7.036 pacientes asignados a Edoxabán y Warfarina TRT 65% respectivamente, de 72 años [IQR, 64 a 78], con fibrilación auricular no valvular, que fueron tratados y seguidos durante 32 meses. Para las de efectos adverso, fueron 7.012 y 7.012 respectivamente.

Las características sociodemográficas y clínicas de los factores que midieron los investigadores en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

¹ Hemos realizado los cálculos por incidencias acumuladas crudas (en RR, RAR y NNT) y también en tiempo hasta el evento (HR, RAR y NNT), y los resultados obtenidos son similares. Los mostramos por incidencias acumuladas porque la curva de Kaplan-Meier, para este tiempo de seguimiento, en este caso se puede asumir como una función lineal.

Dado que el tipo y grado de verdad² de cada resultado concreto están condicionados a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

Variables de resultados en salud experienciales

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Edoxabán y Warfarina TRT 65% en: **1) Mortalidad por todas las causas:** 10,9% vs 11,9%; **2) Ictus isquémico:** 3,3% vs 3,3%; **3) Ictus fatal:** 1,1% vs 1,2%; **4) Ictus discapacitante:** 0,7% vs 0,7%; **5) Ictus no discapacitante:** 2,2% vs 2,7%; **6) Embolismo sistémico:** 0,2% vs 0,3%; **7) Infarto de miocardio:** 1,9% vs 2%.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Edoxabán frente a Warfarina TRT 65% en la incidencia de:

1. Mortalidad cardiovascular: Hubo un 7,5% de eventos con Edoxabán frente a un 8,7% con Warfarina TRT 65%; RR 0,87 (0,78-0,97); RAR 1,15% (0,25% a 2,05%); **NNT 87 (49 a 405) en 32 meses.** La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 974 días (32 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 926 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 6 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 42 días de *tiempo en estatus de mortalidad CV, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 87, encontramos que, de cada 87 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Mortalidad CV durante los 32 meses si los ochenta y siete se tratan con Edoxabán, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 17 meses si los ochenta y siete se tratan con el Warfarina TRT 65%; **b)** 79 se mantienen sin evento los 32 meses tanto con Edoxabán como con Warfarina TRT 65%; y **c)** 7 tendrán el evento tras 15,3 meses con Edoxabán y con Warfarina TRT 65%

2. Ictus hemorrágico: Hubo un 0,7% de eventos con Edoxabán frente a un 1,3% con Warfarina TRT 65%; RR 0,54 (0,39-0,77); RAR 0,58% (0,25% a 0,91%); **NNT 172 (110 a 406) en 32 meses.** La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 974 días (32 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 965 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 3 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 6 días de *tiempo en estatus de ictus hemorrágico, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

² Por **tipo de verdad** nos referimos a: **1) verdad alfa o impersonal** (permanece sin estar pegada a la persona que la construyó; cualquiera puede reconstruirla incluso con operaciones distintas a las que utilizó la persona que la construyó, porque es una verdad esencial, segregada de su constructor); y **2) verdad beta o personal** (permanece pegada a la persona que la construyó; sólo se puede reconstruir con las mismas operaciones que utilizó exactamente la persona que la construyó, por eso no puede ser una verdad esencial, no puede segregarse de su constructor).

Por **grado de verdad** nos referimos a: **1) asociación o conjunción por conexión:** cuando puede establecerse la conexión o contigüidad de los términos entre la variable independiente de intervención y la variable dependiente o de respuesta (como los engranajes de un molino de viento); y **2) asociación o conjunción por relación:** cuando no puede establecerse la conexión, manteniendo una co-relación.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 171, encontramos que, de cada 171 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Mortalidad CV durante los 32 meses si los ciento setenta y uno se tratan con Edoxabán, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 16 meses si los ciento setenta y uno se tratan con el Warfarina TRT 65%; **b)** 168 se mantienen sin evento los 32 meses tanto con Edoxabán como con Warfarina TRT 65%; y **c)** 2 tendrán el evento tras 14,5 meses con Edoxabán y con Warfarina TRT 65%.

3. Hemorragia mayor: Hubo un 5,9% de eventos con Edoxabán frente a un 7,4% con Warfarina TRT 65%; RR 0,8 (0,7-0,9); RAR 1,51% (0,68% a 2,34%); **NNT 66 (43 a 147) en 32 meses.** La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 974 días (32 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 930 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **7 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 36 días de *tiempo en estatus de hemorragia mayor, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 66, encontramos que, de cada 66 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Mortalidad CV durante los 32 meses si los sesenta y seis se tratan con Edoxabán, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 16 meses si los sesenta y seis se tratan con el Warfarina TRT 65%; **b)** 61 se mantienen sin evento los 32 meses tanto con Edoxabán como con Warfarina TRT 65%; y **c)** 4 tendrán el evento tras 12,7 meses con Edoxabán y con Warfarina TRT 65%.

Variables de resultados en salud NO experienciales³

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en **[Ictus o Embolismo sistémico]**, con un 4,2% vs 4,8% de primeros eventos respectivamente.

Efectos adversos (EA) registrados, no incluidos en las variables primarias ni secundarias

No se encontraron diferencias en: **1) EA de cualquier tipo:** 84% en ambos grupos; **2) [Embolismo pulmonar o Trombosis venosa profunda]:** 0,4% en ambos grupos; **3) EA que conducen a la muerte:** 4% vs 4,4%; **4) Niveles de transaminasas > 3 LSN:** 2,1% en ambos grupos; **5) Bilirrubina > 2 LSN:** 0,2% en ambos grupos.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de Edoxabán en: **1) Cualquier EA relacionado con los fármacos de estudio:** 11% vs 12,2%; **2) EA adversos “serious” graves:** 36% vs 38,4%; **3) EA “serious” graves relacionados con los fármacos de estudio:** 1,1% vs 1,7%; **4) EA que conducen a la discontinuación del tratamiento de estudio:** 31,9% vs 35,4%.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); y en los **gráficos g** (que cruzan “Los 3 tiempos biográficos (3tB)” con “Los 3 destinos del NNT (3dNNT)”).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

Tabla nnt-1: Pacientes de 72 años [IQR, 64 a 78] con fibrilación auricular no valvular CHADS2 2,8, en tratamiento con Edoxabán frente a Warfarina TRT 65%.

ECA ENGAGE AF-TIMI 48, Media de seguimiento 32 meses	Edoxabán (dosis alta); Nº pac con Ev (%)	Warfarina TRT 65% (DE 19); Nº pac con Ev (%)	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	n = 7.035	n = 7.036	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Variables experienciales

Mortalidad por cualquier causa	773/7035 (10,99%)	839/7036 (11,92%)	0,92 (0,84-1,01)	0,94% (-0,12% a 1,99%)	107 (50 a -858)	41,45%
Mortalidad por causa cardiovascular	530/7035 (7,53%)	611/7036 (8,68%)	0,87 (0,78-0,97)	1,15% (0,25% a 2,05%)	87 (49 a 405)	70,51%
Ictus	281/7035 (3,99%)	317/7036 (4,51%)	0,89 (0,76-1,04)	0,51% (-0,16% a 1,18%)	196 (85 a -633)	32,4%
Ictus hemorrágico	49/7035 (0,7%)	90/7036 (1,28%)	0,54 (0,39-0,77)	0,58% (0,25% a 0,91%)	172 (110 a 406)	93,8%
Ictus isquémico	236/7035 (3,35%)	235/7036 (3,34%)	1 (0,84-1,2)	-0,01% (-0,61% a 0,58%)	-6808 (172 a -164)	2,8%
Ictus no discapacitante	154/7035 (2,19%)	190/7036 (2,7%)	0,81 (0,66-1)	0,51% (0% a 1,02%)	196 (98 a -32565)	50,2%
Ictus discapacitante	52/7035 (0,74%)	49/7036 (0,7%)	1,06 (0,72-1,57)	-0,04% (-0,33% a 0,24%)	-2340 (414 a -307)	4,9%
Ictus fatal	80/7035 (1,14%)	86/7036 (1,22%)	0,93 (0,69-1,26)	0,09% (-0,28% a 0,45%)	1175 (225 a -362)	6,8%
Embolismo sistémico	15/7035 (0,21%)	23/7036 (0,33%)	0,65 (0,34-1,25)	0,11% (-0,07% a 0,29%)	880 (345 a -1432)	25,4%
Infarto agudo de miocardio	133/7035 (1,89%)	141/7036 (2%)	0,94 (0,75-1,19)	0,11% (-0,35% a 0,57%)	882 (175 a -289)	7,0%
Hemorragia mayor	418/7012 (5,96%)	524/7012 (7,47%)	0,8 (0,7-0,9)	1,51% (0,68% a 2,34%)	66 (43 a 147)	94,7%
H. mayor fatal	32/7012 (0,46%)	59/7012 (0,84%)	0,54 (0,35-0,83)	0,39% (0,11% a 0,65%)	260 (154 a 920)	81,1%
H. mayor intracranial	61/7012 (0,87%)	132/7012 (1,88%)	0,46 (0,34-0,62)	1,01% (0,62% a 1,39%)	99 (72 a 162)	99,9%

Variables NO experienciales

[Ictus o Embolismo sistémico] = ictEmbol	296/7035 (4,21%)	337/7036 (4,79%)	0,88 (0,75-1,02)	0,58% (-0,11% a 1,27%)	172 (79 a -950)	38,43%
--	------------------	------------------	------------------	------------------------	-----------------	--------

Abreviaturas: **IC 95%**: intervalo de confianza al 95%; **NNT**: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; **Nº pac con Ev**: número de pacientes con un primer evento; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **RR**: riesgo relativo; **TRT**: porcentaje del tiempo en rango terapéutico entre el INR 2 y 3.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 32 meses por cada 100 tratados con:	
Edoxabán	Warfarina TRT 65%

tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención	Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención	Resto de tiempo sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento
---	---	---	---------------------------------------

11,5	11,5
7,5	8,7

30,4	0,18	1,39	32	meses
------	------	------	----	-------

4,2	4,2
0,7	1,3

31,7	0,09	0,20	32	meses
------	------	------	----	-------

3,3	3,3
2,4	2,4

0,7	0,7
1,2	1,2

0,3	0,3
2	2

30,6	0,24	1,20	32	meses
------	------	------	----	-------

6,0	7,5
0,5	0,8
0,9	1,9

31,8	0,06	0,13	32	meses
------	------	------	----	-------

31,5	0,16	0,30	32	meses
------	------	------	----	-------

4,5	4,5
-----	-----

Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES

ECA ENGAGE AF-TIMI 48, Media de seguimiento 32 meses	Edoxabán; Nº pacientes (%) n = 7.012	Warfarina (TRT 65%); Nº pacientes (%) n = 7.012	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Cualquier EA	5911/7035 (84,02%)	5910/7036 (84%)	1 (0,99-1,01)	-0,03% (-1,24% a 1,19%)	-3823 (84 a -81)	2,8%
Cualquier EA relacionado con los fármacos de estudio	778/7035 (11,06%)	861/7036 (12,24%)	0,9 (0,83-0,99)	1,18% (0,12% a 2,24%)	85 (45 a 852)	58,6%
EA adversos "serious" graves (*)	2530/7035 (35,96%)	2698/7036 (38,35%)	0,94 (0,9-0,98)	2,38% (0,79% a 3,98%)	42 (25 a 127)	83,3%
EA "serious" graves (*) relacionados con los fármacos de estudio	77/7035 (1,09%)	119/7036 (1,69%)	0,65 (0,49-0,86)	0,6% (0,2% a 0,98%)	168 (102 a 494)	85,6%
[Embolismo pulmonar o Trombosis venosa profunda]	28/7035 (0,4%)	27/7036 (0,38%)	1,04 (0,61-1,76)	-0,01% (-0,23% a 0,2%)	-7008 (502 a -440)	3,4%
EA que conducen a la muerte	283/7035 (4,02%)	310/7036 (4,41%)	0,91 (0,78-1,07)	0,38% (-0,28% a 1,05%)	261 (95 a -353)	20,4%

Resultados de Laboratorio

Niveles de transaminasas > 3 LSN	150/7035 (2,13%)	146/7036 (2,08%)	1,03 (0,82-1,29)	-0,06% (-0,53% a 0,42%)	-1750 (238 a -187)	4,2%
Bilirrubina > 2 LSN	15/7035 (0,21%)	10/7036 (0,14%)	1,5 (0,67-3,34)	-0,07% (-0,22% a 0,08%)	-1407 (1224 a -461)	16,9%

(*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Mortalidad; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Abreviaturas: **IC 95%**: intervalo de confianza al 95%; **LSN**: límite superior a la normalidad en las pruebas de laboratorio; **NNT**: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **RR**: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento en 32 meses por cada 100 tratados con:

Edoxabán	Warfarina TRT 65%
----------	-------------------

84	84
11	12
36	38
1,1	1,7
0,4	0,4
4	4

2,1	2,1
0,2	0,2