

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

ARISTOTLE: Eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular, tratados con Apixabán frente a Warfarina, durante una media de seguimiento de 22 meses.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, on behalf of the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

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, especialmente intracraneal, que crece desde INR > 4, pero que se mantiene en tasas similares entre INR de 4 a 4,5.

Apixabán se postula como un inhibidor 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 ARISTOTLE se ha diseñado e implementado para averiguar el balance de beneficios y daños añadidos de Apixabán 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 2,1), tratados con Apixabán frente a Warfarina [cuyo TRT promedio al final resultó ser 62%], y cuya media de seguimiento resultó ser de 22 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 ≥ 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 9.120 y 9.081 pacientes asignados a Apixabán y Warfarina TRT 62% respectivamente, de 70 años [IQR, 63 a 73], con fibrilación auricular no valvular, que fueron tratados y seguidos durante 22 meses. Para las de efectos adverso, fueron 9.088 y 9.052 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**).

BENEFICIOS

Variables de resultados en salud experienciales

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Apixabán y Warfarina TRT 62% en: **1) Embolismo sistémico:** 0,16% vs 0,19%; **2) Ictus isquémico:** 1,7% vs 1,9%; **3) Infarto de miocardio:** 1% vs 1,1%.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Apixabán frente a Warfarina TRT 62% en la incidencia de:

1. Mortalidad por cualquier causa: Hubo un 6,6% de eventos con Apixabán frente a un 7,4% con Warfarina TRT 62%; RR 0,9 (0,81-0,99); RAR 0,76% (0,01% a 1,5%); **NNT 132 (67 a 7593) en 22 meses; potencia 51%**. 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 670 días (22 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 642 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)** 25 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 = 132, encontramos que, de cada 132 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Mortalidad CV durante los 22 meses si los ciento treinta y dos se tratan con Apixabán, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 11 meses si los ciento treinta y dos se tratan con el Warfarina TRT 62%; **b)** 122 se mantienen sin evento los 22 meses tanto con Apixabán como con Warfarina TRT 62%; y **c)** 9 tendrán el evento tras 10 meses con Apixabán y con Warfarina TRT 62%

2. Ictus hemorrágico: Hubo un 0,4% de eventos con Apixabán frente a un 0,8% con Warfarina TRT 62%; RR 0,51 (0,35-0,75); RAR 0,42% (0,18% a 0,65%); **NNT 238 (153 a 559) en 22 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 670 días (22 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 665 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **1,4 días de Prolongación del tiempo medio de**

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.

Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) gracias a la intervención; y **c)** 3 días de *tiempo en estatus de ictus hemorrágico*, 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 = 238, encontramos que, de cada 238 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Mortalidad CV durante los 22 meses si los doscientos treinta y ocho se tratan con Apixabán, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 11 meses si los doscientos treinta y ocho se tratan con el Warfarina TRT 62%; **b)** 236 se mantienen sin evento los 22 meses tanto con Apixabán como con Warfarina TRT 62%; y **c)** 1 tendrá el evento en el 1^{er} mes con Apixabán y con Warfarina TRT 62%.

3. Hemorragia mayor: Hubo un 3,6% de eventos con Apixabán frente a un 5,1% con Warfarina TRT 62%; RR 0,7 (0,61-0,81); RAR 1,51% (0,91% a 2,1%); **NNT 66 (48 a 110) en 22 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 670 días (22 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 648 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **5 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 17 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 22 meses si los sesenta y seis se tratan con Apixabán, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 11 meses si los sesenta y seis se tratan con el Warfarina TRT 62%; **b)** 63 se mantienen sin evento los 22 meses tanto con Apixabán como con Warfarina TRT 62%; y **c)** 2 tendrán el evento tras 3,5 meses con Apixabán y con Warfarina TRT 62%.

Variables de resultados en salud NO experienciales³

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en **[Embolismo pulmonar o Trombosis venosa profunda]**, con un 0,1% vs 0,1% de primeros eventos respectivamente.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Apixabán en: **a)** **[Ictus o Embolismo sistémico]**, con un 2,3% frente a un 2,9% de primeros eventos, **NNT 168 (95 a 792) en 22 meses**; **b)** **[Ictus o Embolismo sistémico o Infarto de miocardio o Muerte]**, con un 8,2% frente a 9,2% de primeros eventos, **NNT 103 (56 a 665) en 22 meses**.

EFFECTOS ADVERSOS

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

No se encontraron diferencias en: **1) Eventos adversos "serious" graves:** 36% en ambos grupos; **2) [Niveles de transaminasas > 3 LSN] y [Bilirrubina >2LSN]:** 0,3% en ambos grupos.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de Apixabán en: **1) Cualquier evento adverso:** 81% vs 83%; **2) Discontinuación del tratamiento de estudio debido a efectos adversos:** 7,6% vs 8,4%.

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/>

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.

Tabla nnt-1: Pacientes de 70 años [IQR, 66 a 73] con fibrilación auricular no valvular CHADS2 2,1, en tratamiento con Apixabán frente a Warfarina TRT 62% .

| ECA ARISTOTLE, Media de seguimiento 22 meses | Apixabán; Nº pac con Ev (%) n = 9.120 | Warfarina TRT 62%; Nº pac con Ev (%) n = 9.081 | Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas | | | |
|--|--|---|---|--------------|--------------|----------|
| | | | RR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) | Potencia |

Variables experienciales

| | | | | | | |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|-------------------|--------|
| Mortalidad por cualquier causa | 603/9120 (6,61%) | 669/9081 (7,37%) | 0,9 (0,81-1) | 0,76% (0,01% a 1,5%) | 132 (67 a 7593) | 51,5% |
| Ictus | 199/9120 (2,18%) | 250/9081 (2,75%) | 0,79 (0,66-0,95) | 0,57% (0,12% a 1,02%) | 175 (98 a 854) | 70,0% |
| <i>Ictus hemorrágico</i> | 40/9120 (0,44%) | 78/9081 (0,86%) | 0,51 (0,35-0,75) | 0,42% (0,18% a 0,65%) | 238 (153 a 559) | 94,21% |
| <i>Ictus isquémico o incierto</i> | 162/9120 (1,78%) | 175/9081 (1,93%) | 0,92 (0,75-1,14) | 0,15% (-0,24% a 0,54%) | 663 (184 a -411) | 11,4% |
| Embolismo sistémico | 15/9120 (0,16%) | 17/9081 (0,19%) | 0,88 (0,44-1,76) | 0,02% (-0,11% a 0,15%) | 4399 (664 a -935) | 5,55% |
| Infarto agudo de miocardio | 90/9120 (0,99%) | 102/9081 (1,12%) | 0,88 (0,66-1,16) | 0,14% (-0,16% a 0,44%) | 733 (230 a -609) | 14,47% |
| Hemorragia mayor | 327/9088 (3,6%) | 462/9052 (5,1%) | 0,7 (0,61-0,81) | 1,51% (0,91% a 2,1%) | 66 (48 a 110) | 99,9% |
| <i>H. mayor intracraneal</i> | 52/9088 (0,57%) | 122/9052 (1,35%) | 0,42 (0,31-0,59) | 0,78% (0,48% a 1,06%) | 129 (95 a 207) | 100,0% |
| <i>H. mayor otras localizaciones</i> | 275/9088 (3,03%) | 340/9052 (3,76%) | 0,81 (0,69-0,94) | 0,73% (0,2% a 1,26%) | 137 (80 a 498) | 77,5% |

Variables NO experienciales

| | | | | | | |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------------|--------------------|-------|
| [Ictus o Embolismo sistémico] = IctEmb | 212/9120 (2,32%) | 265/9081 (2,92%) | 0,8 (0,67-0,95) | 0,59% (0,13% a 1,06%) | 168 (95 a 792) | 70,8% |
| [Ictus o Embolismo sistémico o Infarto de miocardio o Muerte] | 752/9120 (8,25%) | 837/9081 (9,22%) | 0,89 (0,81-0,98) | 0,97% (0,15% a 1,79%) | 103 (56 a 665) | 64,1% |
| [Embolismo pulmonar o Trombosis venosa profunda] | 7/9120 (0,08%) | 9/9081 (0,1%) | 0,77 (0,29-2,08) | 0,02% (-0,08% a 0,12%) | 4474 (858 a -1330) | 7,3% |

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) | | 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 |
|--|-------------------|---|---|---|---------------------------------------|
| Apixabán | Warfarina TRT 62% | | | | |

| | | | | | | |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|
| 6,6 | 7,4 | 21,1 | 0,08 | 0,81 | 22 | meses |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|

| | | | | | | |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|
| 2,2 | 2,8 | 21,6 | 0,06 | 0,30 | 22 | meses |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|

| | | | | | | |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|
| 0,4 | 0,9 | 21,9 | 0,05 | 0,09 | 22 | meses |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|

| | | | | | | |
|-----|-----|--|--|--|--|--|
| 1,8 | 1,9 | | | | | |
|-----|-----|--|--|--|--|--|

| | | | | | | |
|-----|-----|--|--|--|--|--|
| 0,2 | 0,2 | | | | | |
|-----|-----|--|--|--|--|--|

| | | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|--|
| 1 | 1 | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|--|

| | | | | | | |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|
| 3,6 | 5,1 | 21,3 | 0,17 | 0,56 | 22 | meses |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|

| | | | | | | |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|
| 0,6 | 1,3 | 21,8 | 0,09 | 0,15 | 22 | meses |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|

| | | | | | | |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|
| 3,0 | 3,8 | 21,5 | 0,08 | 0,41 | 22 | meses |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|

| | | | | | | |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|
| 2,3 | 2,9 | 21,6 | 0,07 | 0,32 | 22 | meses |
|-----|-----|------|------|------|----|-------|

| | | | | | | |
|---|---|------|------|------|----|-------|
| 8 | 9 | 20,9 | 0,11 | 1,01 | 22 | meses |
|---|---|------|------|------|----|-------|

| | | | | | | |
|-----|-----|--|--|--|--|--|
| 0,1 | 0,1 | | | | | |
|-----|-----|--|--|--|--|--|

Gráfico g-1.1: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Mortalidad por cualquier causa, durante un seguimiento de 22 meses.

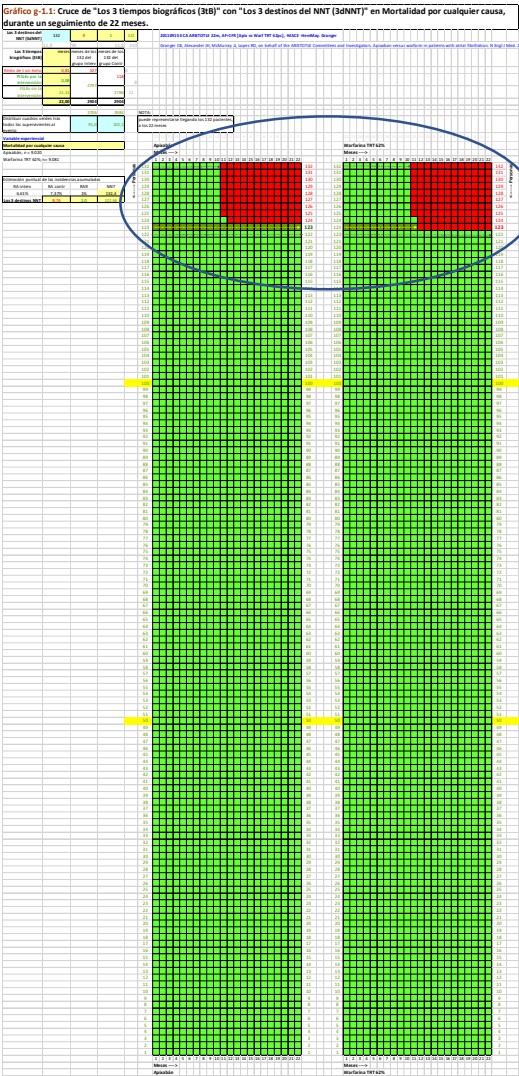
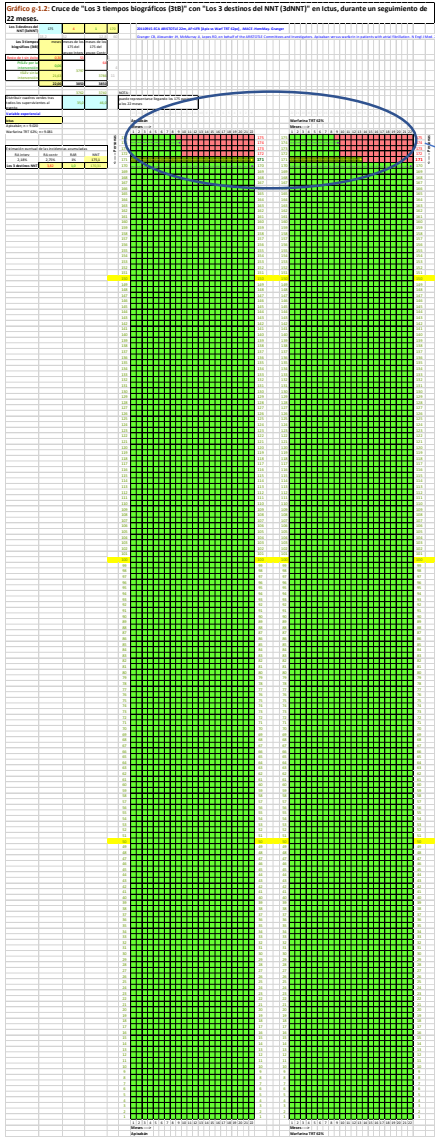


Gráfico g-1.2: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Ictus, durante un seguimiento de 22 meses.



| Personas | Apixabán | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Warfarina TRT 62% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Personas |
|----------|-------------|---|---|---|---|---|---|---|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|----------|
| | Meses ----> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Meses ----> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | |
| 175 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Red | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Red | |
| 174 | Green | | | | | | | | Red | | | | | | | | | | | | | | Green | | | | | | | | Red | | | | | | | | | | | | | | |
| 173 | Green | | | | | | | | | Red | | | | | | | | | | | | | Green | | | | | | | | | Red | | | | | | | | | | | | | |
| 172 | Green | | | | | | | | | | Red | | | | | | | | | | | | Green | | | | | | | | | | Red | | | | | | | | | | | | |
| 171 | Green | | | | | | | | | | | Red | | | | | | | | | | | Green | | | | | | | | | | Red | | | | | | | | | | | | |
| 170 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Red | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 169 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 168 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 167 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 166 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 165 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 164 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 163 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 162 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 161 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 160 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 159 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 158 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 157 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 156 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 155 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 154 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 153 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 152 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 151 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 150 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 149 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 148 | Green | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Gráfico g-1.3: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Ictus hemorrágico, durante un seguimiento de 22 meses.

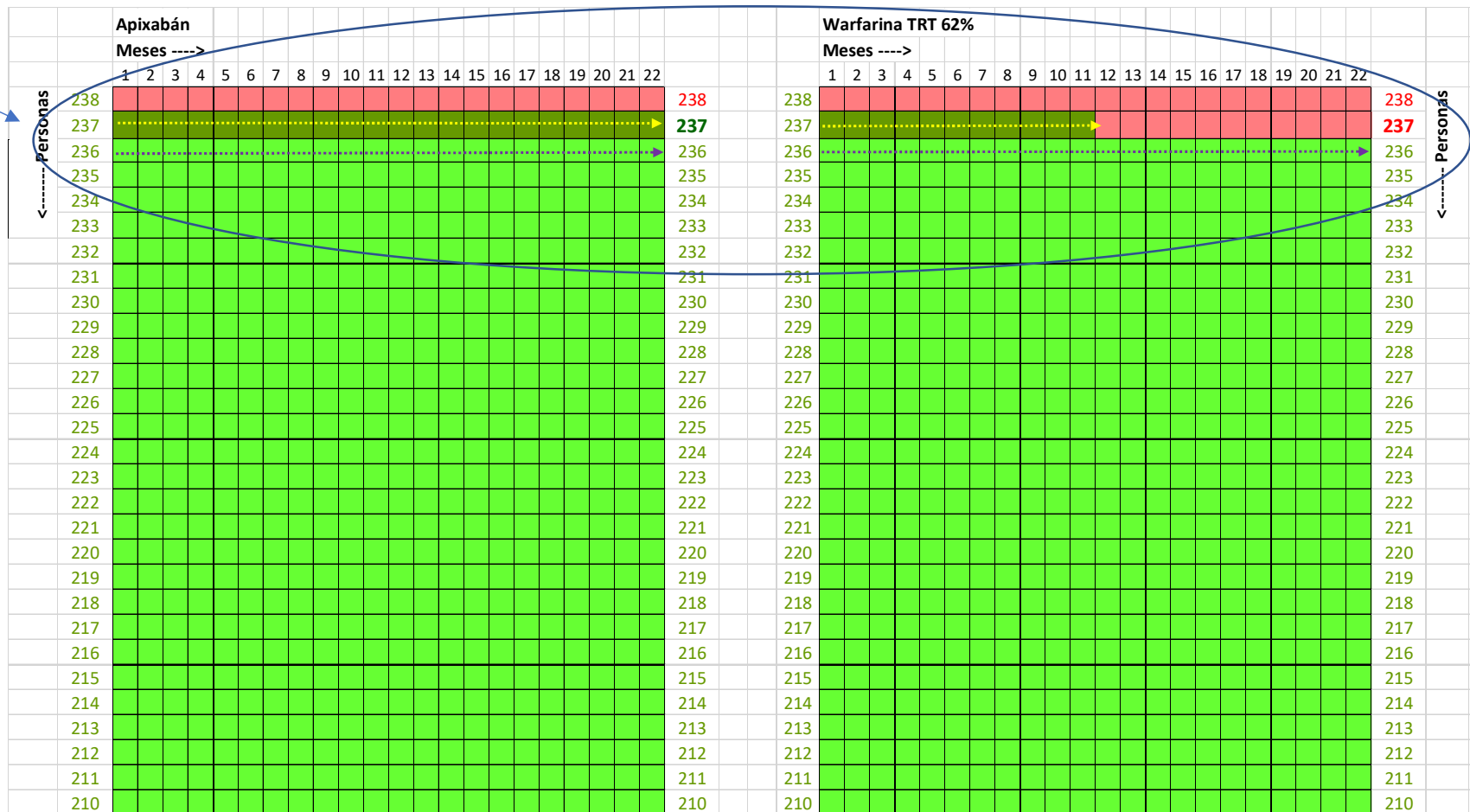
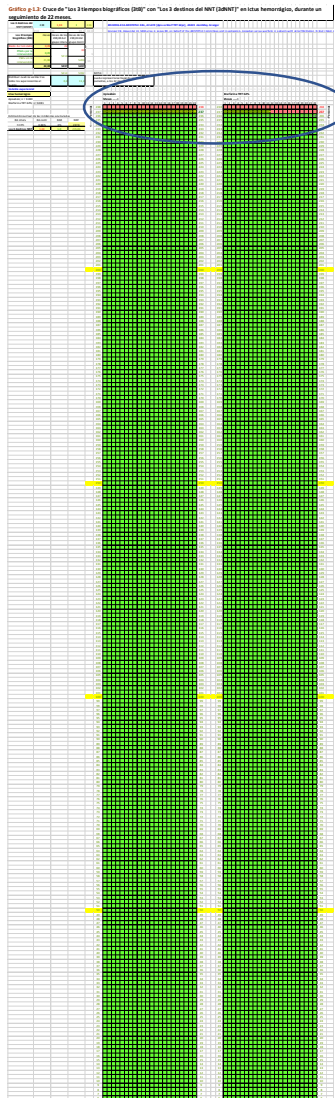


Gráfico g-1.4: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Hemorragia mayor, durante un seguimiento de 22 meses.

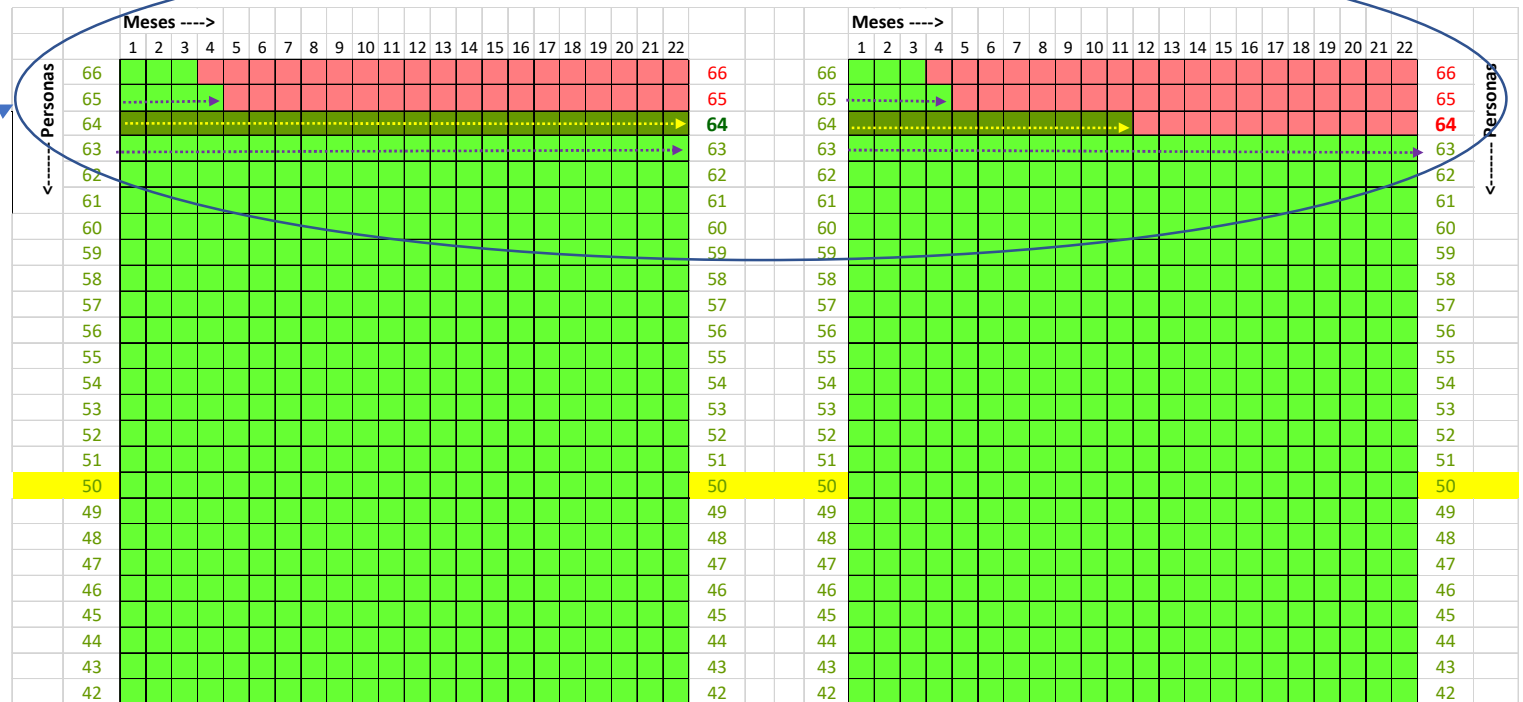
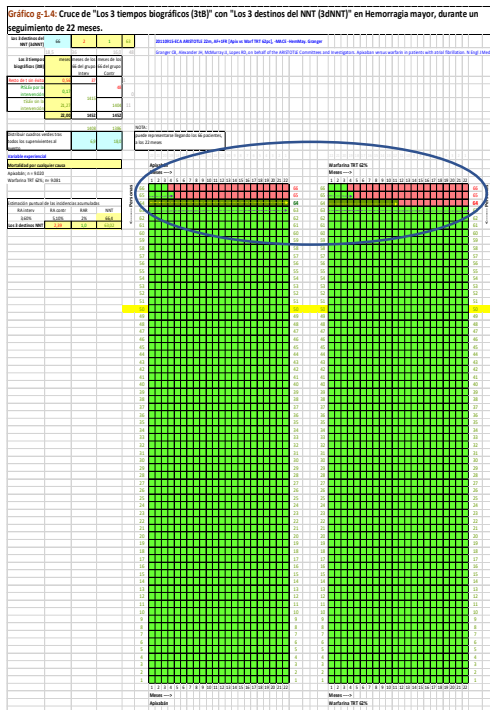


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES (pág 17 appendix)

| ECA ARISTOTLE, Media de seguimiento 22 meses | Apixabán; Nº pacientes (%) n = 9.088 | Warfarina TRT 62%; Nº pacientes (%) n = 9.052 | Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas | | | |
|--|--|---|---|------------------------|-----------------|----------|
| | | | RR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) | Potencia |
| Cualquier evento adverso | 7406/9088 (81,49%) | 7521/9052 (83,09%) | 0,98 (0,97-0,99) | 1,59% (0,48% a 2,71%) | 63 (37 a 207) | 80,31% |
| Eventos adversos "serious" graves (*) | 3282/9088 (36,11%) | 3302/9052 (36,48%) | 0,99 (0,95-1,03) | 0,36% (-1,03% a 1,76%) | 274 (57 a -97) | 7,36% |
| Discontinuación debido a efectos adversos | 688/9088 (7,57%) | 758/9052 (8,37%) | 0,9 (0,82-1) | 0,8% (0,01% a 1,59%) | 124 (63 a 7097) | 51,5% |

Resultados de Laboratorio

| | | | | | | |
|--|-----------------|-----------------|------------------|------------------------|-------------------|-------|
| [Niveles de transaminasas > 3 LSN] y [Bilirrubina >2LSN] | 30/9088 (0,33%) | 31/9052 (0,34%) | 0,96 (0,58-1,59) | 0,01% (-0,16% a 0,19%) | 8091 (539 a -619) | 3,47% |
|--|-----------------|-----------------|------------------|------------------------|-------------------|-------|

(*) 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 22 meses por cada 100 tratados con:

| Apixabán | Warfarina TRT 62% |
|----------|-------------------|
|----------|-------------------|

| | |
|-----|-----|
| 81 | 83 |
| 36 | 36 |
| 7,6 | 8,4 |

| | |
|-----|-----|
| 0,3 | 0,3 |
|-----|-----|