

REVISIÓN DE LA LITERATURA Y METANÁLISIS:

MA 4ECA: Eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (CHADS2 2,2; 3,5; 2,1; 2,8), tratados con [Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] frente a [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%].

M^a Dolores Sainz Bueno, Miguel A Martín de la Nava, Galo A Sánchez Robles. *Revisión de la literatura y metaanálisis de 4 ensayos clínicos: Eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (CHADS2 2,2; 3,5; 2,1; 2,8), tratados con [Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] frente a [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]*. Web evalmed.es, 11-may-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/05/11/revision-y-metaanalisis-4eca-fibrilacion-auricular-4-nacos-vs-warfarina/>

Abreviaturas: **ECA:** estudio controlado aleatorizado (ensayo clínico); **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; **TRT:** porcentaje del tiempo en rango terapéutico entre el INR 2 y 3.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%, salvo que expresemos otro específicamente. Por ejemplo, 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 riesgo 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 en Rango por encima de 3 en el INR, especialmente intracraneal, que crece desde un INR > 4, pero que se mantiene en tasas similares entre INR de 4 a 4,5.

Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán pretenden ser iguales o mejores que Warfarina en la incidencia eventos isquémicos y hemorrágicos. Se postulan también como más cómodos que Warfarina porque dicen no necesitar una monitorización como la del INR, dado que no son fármacos de estrecho rango terapéutico.

Para comprobarlo y mostrar la magnitud numérica y gráficamente de los resultados, hemos llevado a cabo una revisión de la literatura y hemos localizado y evaluado los 4 ensayos clínicos (RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF TIMI 48), metaanalizando posteriormente cada una de las variables combinables.

OBJETIVO: Comparar los eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (CHADS2 2,2; 3,5; 2,1; 2,8), tratados con [Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] frente a [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%], cuyo tiempo de seguimiento ponderado resultó ser de 24,1 meses.

MÉTODOS: Revisión de la literatura con metaanálisis por efectos fijos y efectos aleatorios de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Las variables de beneficios se muestran en la **tablas nnt-1**.

No procedimos a una revisión sistemática con un motor de búsqueda, porque es conocido que los 4 ensayos clínicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular son de los que partíamos desde un inicio.

RESULTADOS: Para las variables de beneficios se evaluaron 58.513 pacientes con fibrilación auricular no valvular (CHADS2 2,2; 3,5; 2,1; 2,8), de los que se asignaron 29.292 a [Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] y 28.248 a [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]. El tiempo de seguimiento ponderado resultó ser de 24,1 meses.

Las características sociodemográficas y clínicas de los factores que midieron los investigadores en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en los **suplementos 1.1, 1.2, 1.3 y 1.4**.

Dado que el tipo y grado de verdad de cada resultado combinado 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 metaanálisis del tipo que ahora estamos analizando (**suplementos 2.1, 2.2; 2.3 y 2.4**).

BENEFICIOS

Variables de resultados en salud experienciales

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre [Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] frente a [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%] en: **1) Ictus isquémico:** 2,2% vs 2,4%; **2) Embolismo sistémico:** 0,18% vs 0,25%; **3) Infarto de miocardio:** 1,5% vs 1,5%; **4) Hemorragia mayor:** 5,2% vs 6,1%.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de [Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] frente a [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%] en la incidencia de:

1. Mortalidad por todas las causas: Hubo un 6,9% de eventos en los grupos de intervención frente a un 7,4% en los grupos de control; RR 0,9 (0,85-0,95); RAR 0,78% (0,37% a 1,16%); **NNT 129 (86 a 271) en 24 meses.** Este resultado proviene de 4 ECA, que suman 29.292 y 29.221 pacientes en sendos grupos, que en esta variable tienen un Índice de Heterogeneidad $I^2 = 0\%$ (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada resulta ALTA-MODERADA, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción para el RR = 0,9 (0,79-1,02), no estadísticamente significativo, estimamos una rebaja hasta 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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a) 700 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) 28 días de tiempo en estatus de mortalidad, 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 = 129, encontramos que, de cada 129 pacientes tratados: **a) 1** evitará el evento de Mortalidad CV durante los 24 meses si los ciento veintinueve se tratan con [Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán], mientras ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses si los ciento veintinueve se tratan con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]; **b) 119** se mantienen sin evento los 24 meses tanto con [Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] como con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]; y **c) 9** tendrán el evento tras 11 meses con [Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] y con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%].

2. Ictus: Hubo un 2,6% de eventos en los grupos de intervención frente a un 3,3% en los grupos de control; RR 0,79 (0,66-0,95); RAR 0,69% (0,17% a 1,12%); **NNT 145 (89 a 590) en 24 meses.** Este resultado proviene de 4 ECA, que suman 29.292 y 29.221 pacientes en sendos grupos, que en esta variable tienen un Índice de Heterogeneidad $I^2 = 73\%$ (alta). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada resulta ALTA-MODERADA, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción para el RR = 0,79 (0,39-1,60), no estadísticamente significativo, estimamos una rebaja hasta MODERADA. Y, no obstante, la heterogeneidad “alta” aconseja más a invocar a cada ECA

individualmente que a tomar el resultado combinado como población representante de una población-universo representada.

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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 716 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)** 12 días de *tiempo en estatus de evento de ictus, 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 $NNT = 145$, encontramos que, de cada 145 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Ictus durante los 24 meses si los ciento cuarenta y cinco se tratan con [Dabigatrá, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán], mientras ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses si los ciento cuarenta y cinco se tratan con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]; **b)** 140 se mantienen sin evento los 24 meses tanto con [Dabigatrá, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] como con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]; y **c)** 4 tendrán el evento tras 9,5 meses con [Dabigatrá, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] y con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%].

3. Ictus hemorrágico: Hubo un 0,4% de eventos en los grupos de intervención frente a un 0,9% en los grupos de control; RR 0,47 (0,32-0,7); RAR 0,47% (0,27% a 0,61%); **NNT 212 (164 a 372) en 24 meses.** Este resultado proviene de 4 ECA, que suman 29.292 y 29.221 pacientes en sendos grupos, que en esta variable tienen un Índice de Heterogeneidad $I^2 = 69\%$ (alta). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada resulta ALTA-MODERADA, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción para el RR = 0,47 (0,11-2,08), no estadísticamente significativo, estimamos una rebaja hasta MODERADA. Y, no obstante, la heterogeneidad “alta” aconseja más a invocar a cada ECA individualmente que a tomar el resultado combinado como población representante de una población-universo representada.

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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 716 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEV)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 2 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEV)* gracias a la intervención; y **c)** 3 días de *tiempo en estatus de evento 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, y tomando sólo la estimación puntual $NNT = 212$, encontramos que, de cada 212 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Ictus hemorrágico durante los 24 meses si los doscientos doce se tratan con [Dabigatrá, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán], mientras ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses si los doscientos doce se tratan con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]; **b)** 210 se mantienen sin evento los 24 meses tanto con [Dabigatrá, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] como con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]; y **c)** 1 tendrá el evento tras 1 mes con [Dabigatrá, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] y con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%].

4. Hemorragia intracraneal: Hubo un 0,71% de eventos en los grupos de intervención frente a un 1,45% en los grupos de control; RR 0,49 (0,38-0,62); RAR 0,74% (0,55% a 0,9%); **NNT 135 (112 a 183) en 24 meses.** Este resultado proviene de 4 ECA, que suman 29.292 y 29.221 pacientes en sendos grupos, que en esta variable tienen un Índice de Heterogeneidad $I^2 = 52\%$ (alta). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada resulta ALTA-MODERADA, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción para el RR = 0,49 (0,21-1,15), no estadísticamente significativo, estimamos una rebaja hasta MODERADA. Y, no obstante, la heterogeneidad “alta” aconseja más a invocar a cada ECA individualmente que a tomar el resultado combinado como población representante de una población-universo representada.

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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 723 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)** 5 días de *tiempo en estatus de evento de hemorragia intracranial*, 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, y tomando sólo la estimación puntual $NNT = 135$, encontramos que, de cada 135 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Ictus hemorrágico durante los 24 meses si los ciento treinta y cinco se tratan con [Dabigatráñ, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán], mientras ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses si los ciento treinta y cinco se tratan con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]; **b)** 133 se mantienen sin evento los 24 meses tanto con [Dabigatráñ, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] como con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]; y **c)** 1 tendrá el evento tras 1 mes con [Dabigatráñ, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] y con [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%].

Variables de resultados en salud NO experienciales¹

Además de que las variables compuestas son NO experienciales, consideramos que no son susceptibles de combinación en un metaanálisis que pretenda obtener un resultado formal o fórmula que retenga una materialidad fenoménica, dada la imposibilidad de ecualizarlas por la confusión propia de sus respectivos dintornos, es decir las proporciones de primeros eventos en las variables individuales que las componen. Así, el RR 0,79 (0,71-0,88) obtenido mediante metaanálisis para la variable **[Ictus o Embolismo sistémico]** es una fórmula o forma que no puede garantizar que los primeros eventos de Ictus y de Embolismo sistémico desde los que se construyó, se mantengan en las mismas proporciones al aplicar la intervención en otra población de pacientes similares en la vida real.

EFFECTOS ADVERSOS

Si consideramos que no se deben metaanalizar las variables compuestas, ni aun siendo variables primarias, por las razones dichas en el párrafo anterior, los efectos adversos tampoco deben metaanalizarse, salvo que se demuestre su similitud en las definiciones, búsqueda, obtención y confirmación de casos, pues, aunque matemáticamente se pueda obtener una fórmula, puede tratarse de una fórmula o forma que materialmente no se cumpla.

Todos los resultados pueden verse en detalle en las **tablas M** (con los metaanálisis, I^2 e intervalo de predicción); **tablas M [-> nnt]** (con los metaanálisis en detalle hasta el nnt); **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.

¹ 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/>

METAANÁLISIS POR EL MÉTODO DE INVERSO DE LA VARIANZA							MODELO DE EFECTOS FIJOS, CON CADA							MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS, CON LOS PESOS SEGÚN DerSimonian-Laird							ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD		
MA 1	Variable buscada	Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			RR_{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	$\%w_i^*/\sum w_i^*$	RR_{DL}	In LI IC = In $RR_{DL} - Z \alpha/2 * EE$	In LS IC = In $RR_{DL} + Z \alpha/2 * EE$	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I^2 a utilizar	límite inferior IC de I^2	límite superior IC de I^2				
		Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total																
	Mortalidad por cualquier causa	Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	0,89	0,79	1,01	21,5%	0,89	-0,24	0,01	0,79	1,01							
	20090917-ECA RELY 24m, FA Chad	438	5.638	6.076	487	5.535	6.022	0,83	0,70	1,00	10,1%	0,83	-0,36	0,00	0,70	1,00							
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Ch	208	6.853	7.061	250	6.832	7.082	0,90	0,81	1,00	29,3%	0,90	-0,21	0,00	0,81	1,00							
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF	603	8.517	9.120	669	8.412	9.081	0,92	0,84	1,01	39,1%	0,92	-0,17	0,01	0,84	1,01							
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA C	773	6.262	7.035	839	6.197	7.036	0,90	0,85	0,95	100,0%	0,90	-0,16	-0,05	0,85	0,95	0%	-7,10	-0,24				
		4	2.022	27.270	29.292	2.245	26.976	29.221									0%	0%	0%				
																	Intervalo de predicción al	95%	0,79	1,02			
MA 2	Variable buscada	Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			RR_{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	$\%w_i^*/\sum w_i^*$	RR_{DL}	In LI IC = In $RR_{DL} - Z \alpha/2 * EE$	In LS IC = In $RR_{DL} + Z \alpha/2 * EE$	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I^2 a utilizar	límite inferior IC de I^2	límite superior IC de I^2				
		Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total																
	Mortalidad por causa cardiovascular	Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	0,86	0,73	1,00	33,1%	0,86	-0,43	0,12	0,65	1,13							
*	20090917-ECA RELY 24m, FA Chad	274	5.802	6.076	317	5.705	6.022	0,88	0,72	1,08	27,2%	0,88	-0,43	0,18	0,65	1,20							
*	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Ch	170	6.891	7.061	193	6.889	7.082	0,87	0,78	0,97	39,7%	0,87	-0,39	0,11	0,68	1,11							
*	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA C	530	6.505	7.035	611	6.425	7.036	0,87	0,80	0,94	100,0%	0,87	-0,30	0,02	0,74	1,02	0,68	0,41	0,83		68%	41%	83%
*	Mortalidad vascular																Intervalo de predicción al	95%	0,18	4,10			
	Sin datos en ARISTOTLE																						
MA 3	Variable buscada	Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			RR_{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	$\%w_i^*/\sum w_i^*$	RR_{DL}	In LI IC = In $RR_{DL} - Z \alpha/2 * EE$	In LS IC = In $RR_{DL} + Z \alpha/2 * EE$	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I^2 a utilizar	límite inferior IC de I^2	límite superior IC de I^2				
		Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total																
	Ictus	Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	0,65	0,52	0,82	22,4%	0,65	-0,81	-0,05	0,45	0,96							
	20090917-ECA RELY 24m, FA Chad	122	5.954	6.076	185	5.837	6.022	0,84	0,69	1,01	24,8%	0,84	-0,54	0,18	0,58	1,20							
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Ch	184	6.877	7.061	221	6.861	7.082	0,79	0,66	0,95	25,4%	0,79	-0,59	0,12	0,55	1,13							
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF	199	8.921	9.120	250	8.831	9.081	0,89	0,76	1,04	27,4%	0,89	-0,46	0,22	0,63	1,25							
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA C	281	6.754	7.035	317	6.719	7.036	0,81	0,74	0,89	100,0%	0,79	-0,41	-0,05	0,6624	0,9491	0,73	0,54	0,84		73%	54%	84%
		4	786	28.506	29.292	973	28.248	29.221									Intervalo de predicción al	95%	0,39	1,60			
MA 3	Variable buscada	Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			RR_{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	$\%w_i^*/\sum w_i^*$	RR_{DL}	In LI IC = In $RR_{DL} - Z \alpha/2 * EE$	In LS IC = In $RR_{DL} + Z \alpha/2 * EE$	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I^2 a utilizar	límite inferior IC de I^2	límite superior IC de I^2				
		Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total																
	Ictus hemorrágico	Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	0,26	0,14	0,50	18,8%	0,26	-2,23	-0,43	0,11	0,65							
	20090917-ECA RELY 24m, FA Chad	12	6.064	6.076	45	5.977	6.022	0,58	0,37	0,92	24,7%	0,58	-1,33	0,24	0,27	1,27							
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Ch	29	7.032	7.061	50	7.032	7.082	0,51	0,35	0,75	27,6%	0,51	-1,41	0,07	0,24	1,07							
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF	40	9.080	9.120	78	9.003	9.081	0,54	0,39	0,77	28,9%	0,54	-1,33	0,12	0,26	1,13							
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA C	49	6.986	7.035	90	6.946	7.036	0,50	0,41	0,62	100,0%	0,47	-1,14	-0,35	0,32	0,70	0,69	0,46	0,81		69%	46%	81%
		4	130	29.162	29.292	263	28.958	29.221									Intervalo de predicción al	95%	0,11	2,08			

MA 4	Variable buscada							MODELO DE EFECTOS FIJOS, CON CADA			MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS, CON LOS PESOS SEGÚN DerSimonian-Laird						ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD		
		Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			RR _{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	%w _i */suma w _i *	RR _{DL}	In LI IC = ln RR _{DL} - Z α/2 *EE	In LS IC = ln RR _{DL} + Z α/2 *EE	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I ² a utilizar	límite inferior IC de I ²	límite superior IC de I ²
	Ictus isquémico	Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total												
	20090917-ECA RELY 24m, FA Chad	111	5.965	6.076	142	5.880	6.022	0,77	0,61	0,99	20,7%	0,77	-0,56	0,05	0,57	1,05			
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Ch	149	6.912	7.061	161	6.921	7.082	0,93	0,74	1,16	23,8%	0,93	-0,36	0,21	0,70	1,23			
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF	162	8.958	9.120	175	8.906	9.081	0,92	0,75	1,14	25,0%	0,92	-0,36	0,19	0,70	1,21			
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA C	236	6.799	7.035	235	6.801	7.036	1,00	0,84	1,20	30,4%	1,00	-0,24	0,25	0,78	1,29			
	4	658	28.634	29.292	713	28.508	29.221	0,92	0,83	1,02	100,0%	0,91	-0,23	0,05	0,80	1,05	0,41	-0,02	0,65
																	41%	0%	65%
MA 5	Variable buscada	Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			MODELO DE EFECTOS FIJOS, CON CADA			MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS, CON LOS PESOS SEGÚN DerSimonian-Laird						ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD		
		Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	RR _{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	%w _i */suma w _i *	RR _{DL}	In LI IC = ln RR _{DL} - Z α/2 *EE	In LS IC = ln RR _{DL} + Z α/2 *EE	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I ² a utilizar	límite inferior IC de I ²	límite superior IC de I ²
	Embolismo sistémico	Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total												
**	20090917-ECA RELY 24m, FA Chad	18	6.058	6.076	11	6.011	6.022	1,62	0,77	3,43	25,3%	1,62	-0,90	1,87	0,41	6,47			
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Ch	5	7.056	7.061	22	7.060	7.082	0,23	0,09	0,60	21,1%	0,23	-2,99	0,04	0,05	1,04			
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF	15	9.105	9.120	17	9.064	9.081	0,88	0,44	1,76	26,4%	0,88	-1,48	1,23	0,23	3,40			
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA C	15	7.020	7.035	23	7.013	7.036	0,65	0,34	1,25	27,3%	0,65	-1,76	0,91	0,17	2,47			
	4	53	29.239	29.292	73	29.148	29.221	0,76	0,53	1,10	100,0%	0,71	-1,04	0,36	0,35	1,43	0,71	0,50	0,83
																	71%	50%	83%
**	Embolismo pulmonar																		
MA 6	Variable buscada	Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			MODELO DE EFECTOS FIJOS, CON CADA			MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS, CON LOS PESOS SEGÚN DerSimonian-Laird						ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD		
		Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	RR _{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	%w _i */suma w _i *	RR _{DL}	In LI IC = ln RR _{DL} - Z α/2 *EE	In LS IC = ln RR _{DL} + Z α/2 *EE	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I ² a utilizar	límite inferior IC de I ²	límite superior IC de I ²
	Infarto de miocardio	Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total												
	20090917-ECA RELY 24m, FA Chad	97	5.979	6.076	75	5.947	6.022	1,28	0,95	1,73	22,1%	1,28	-0,14	0,64	0,87	1,90			
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Ch	101	6.960	7.061	126	6.956	7.082	0,80	0,62	1,04	25,8%	0,80	-0,58	0,15	0,56	1,16			
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF	90	9.030	9.120	102	8.979	9.081	0,88	0,66	1,16	23,6%	0,88	-0,51	0,25	0,60	1,28			
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA C	133	6.902	7.035	141	6.895	7.036	0,94	0,75	1,19	28,5%	0,94	-0,40	0,29	0,67	1,33			
	4	421	28.871	29.292	444	28.777	29.221	0,95	0,83	1,08	100,0%	0,95	-0,23	0,14	0,79	1,15	0,48	0,09	0,70
																	48%	9%	70%
MA 7	Variable buscada	Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			MODELO DE EFECTOS FIJOS, CON CADA			MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS, CON LOS PESOS SEGÚN DerSimonian-Laird						ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD		
		Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	RR _{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	%w _i */suma w _i *	RR _{DL}	In LI IC = ln RR _{DL} - Z α/2 *EE	In LS IC = ln RR _{DL} + Z α/2 *EE	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I ² a utilizar	límite inferior IC de I ²	límite superior IC de I ²
	Hemorragia mayor	Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total												
	20090917-ECA RELY 24m, FA Chad	375	5.701	6.076	397	5.625	6.022	0,94	0,82	1,07	24,8%	0,94	-0,39	0,26	0,68	1,29			
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Ch	395	6.716	7.111	386	6.739	7.125	1,03	0,89	1,18	24,8%	1,03	-0,30	0,35	0,74	1,41			
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF	327	8.761	9.088	462	8.590	9.052	0,70	0,61	0,81	24,7%	0,70	-0,67	-0,03	0,51	0,97			
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA C	418	6.594	7.012	524	6.488	7.012	0,80	0,70	0,90	25,6%	0,80	-0,54	0,09	0,58	1,09			
	4	1.515	27.772	29.287	1.769	27.442	29.211	0,86	0,80	0,91	100,0%	0,86	-0,31	0,01	0,73	1,01	0,83	0,72	0,89
																	83%	72%	89%

Tabla MA 1 [-> nnt 1]: Mortalidad por cualquier causa

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC (95%))	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	20090917-ECA RELY 24m, FA Chads 2,2 [Dabig vs Warf TRT 64]	ECA		2,0	438 / 6076	3,60%	487 / 6022	4,0%	70,6	21,5%	0,89 (0,79-1,01)	0,88% (-0,07% a 1,83%)	114 (55 a -1411)	Moderada
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Chads 3,5 [Riva vs Warf TRT 55]	ECA		1,6	208 / 7061	1,86%	250 / 7082	2,23%	73	10,1%	0,83 (0,7-1)	0,58% (0% a 1,17%)	171 (86 a -43432)	Alta-Moderada
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF Chads 2,1 [Apix vs Warf TRT 62]	ECA		1,8	603 / 9120	3,61%	669 / 9081	4,02%	70	29,3%	0,9 (0,81-1)	0,76% (0,01% a 1,5%)	132 (67 a 7593)	Alta-Moderada
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA Chads 2,8 [Edox vs Warf TRT 65]	ECA		2,7	773 / 7035	4,12%	839 / 7036	4,47%	72	39,1%	0,92 (0,84-1,01)	0,94% (-0,12% a 1,99%)	107 (50 a -858)	Alta-Moderada
Total estudios:	4		$I^2 = 0\%$	2,0	2022 / 29292	3,44%	2245 / 29221	3,83%	71,3	100,0%	0,9 (0,85-0,95)			Alta-Moderada
de 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada; 50%-75%: alta; > 75%-100%: muy alta											Rebaña por su intervalo de predicción:			Moderada

de 0%-25%; baja: 25%-50%; moderada: 50%-75%; alta: y 75%-100%; muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción:

ón: Moderad:

Tabla MA 2 [→ nnt 2]: Ictus

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
9	20090917-ECA RELY 24m, FA Chads 2,2 [Dabig vs Warf TRT 64]	ECA		2,0	122 / 6076	1,00%	185 / 6022	1,54%	70,6	22,4%	0,65 (0,52-0,82)	1,06% (0,5% a 1,62%)	94 (62 a 201)	Moderada	
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Chads 3,5 [Riva vs Warf TRT 55]	ECA		1,6	184 / 7061	1,65%	221 / 7082	1,97%	73	24,8%	0,84 (0,69-1,01)	0,51% (-0,04% a 1,07%)	194 (94 a -2604)	Alta-Moderada	
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF Chads 2,1 [Apix vs Warf TRT 62]	ECA		1,8	199 / 9120	1,19%	250 / 9081	1,50%	70	25,4%	0,79 (0,66-0,95)	0,57% (0,12% a 1,02%)	175 (98 a 854)	Alta-Moderada	
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA Chads 2,8 [Edox vs Warf TRT 65]	ECA		2,7	281 / 7035	1,50%	317 / 7036	1,69%	72	27,4%	0,89 (0,76-1,04)	0,51% (-0,16% a 1,18%)	196 (85 a -633)	Alta-Moderada	
Total estudios:	4			1 ² = 73%	2,01	786 / 29292	1,34%	973 / 29221	1,66%	71,3	100,0%	0,79 (0,66-0,95)			Alta-Moderada
de 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta													Rebaja por su intervalo de predicción:		
													Moderada		

de 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada; 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaña por su intervalo de predicción:

on: Moderada

Aplicando al **1,66%** de event

METAANÁLISIS	Aplicando al	3,33%	de eventos estimados en el control en	2,0	años de seguimiento	2,64%	3,33%	0,79 (0,66-0,95)	0,69% (0,17% a 1,12%)	145 (89 a 590)	en 24,1 meses
	Aplicando al	3,33%	de eventos estimados en el control en	2,0	años de seguimiento	2,64%	3,33%	0,79 (0,66-0,95)	0,69% (0,17% a 1,12%)	145 (89 a 590)	en 24,1 meses

Intervalo de predicción al 95%: 0,79 (0,39-1,60)

Tabla MA 3 [→ nnt 3]: Ictus hemorrágico

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	20090917-ECA RELY 24m, FA Chads 2,2 [Dabig vs Warf TRT 64]	ECA		2,0	12 / 6076	0,10%	45 / 6022	0,37%	70,6	18,8%	0,26 (0,14-0,5)	0,55% (0,28% a 0,79%)	182 (127 a 351)	Moderada
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Chads 3,5 [Riva vs Warf TRT 55]	ECA		1,6	29 / 7061	0,26%	50 / 7082	0,45%	73	24,7%	0,58 (0,37-0,92)	0,3% (0,04% a 0,54%)	339 (185 a 2536)	Alta-Moderada
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF Chads 2,1 [Apix vs Warf TRT 62]	ECA		1,8	40 / 9120	0,24%	78 / 9081	0,47%	70	27,6%	0,51 (0,35-0,75)	0,42% (0,18% a 0,65%)	238 (153 a 559)	Alta-Moderada
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA Chads 2,8 [Edox vs Warf TRT 65]	ECA		2,7	49 / 7035	0,26%	90 / 7036	0,48%	72	28,9%	0,54 (0,39-0,77)	0,58% (0,25% a 0,91%)	172 (110 a 406)	Alta-Moderada
Total estudios:	4			I² = 69%	2,0	130 / 29292	0,22%	263 / 29221	0,45%	71,3	100,0%	0,47 (0,32-0,7)		Alta-Moderada
de 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta												Rebaja por su intervalo de predicción:		Moderada

de 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción:

n: Moderada

Tabla MA 4 [→ ppt 4]: Ictus isquémico

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	20090917-ECA RELY 24m, FA Chads 2,2 [Dabig vs Warf TRT 64]	ECA		2,0	111 / 6076	0,91%	142 / 6022	1,2%	70,6	20,7%	0,77 (0,61-0,99)	0,53% (0,01% a 1,04%)	188 (96 a 6728)	Moderada
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Chads 3,5 [Riva vs Warf TRT 55]	ECA		1,6	149 / 7061	1,33%	161 / 7082	1,44%	73	23,8%	0,93 (0,74-1,16)	0,16% (-0,32% a 0,65%)	613 (154 a -310)	Alta-Moderada
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF Chads 2,1 [Apix vs Warf TRT 62]	ECA		1,8	162 / 9120	0,97%	175 / 9081	1,05%	70	25,0%	0,92 (0,75-1,14)	0,15% (-0,24% a 0,54%)	663 (184 a -411)	Alta-Moderada
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA Chads 2,8 [Edox vs Warf TRT 65]	ECA		2,7	236 / 7035	1,26%	235 / 7036	1,25%	72	30,4%	1 (0,84-1,2)	-0,01% (-0,61% a 0,58%)	-6808 (172 a -164)	Alta-Moderada
Total estudios:	4			$I^2 = 41\%$	2,0	658 / 29292	1,12%	713 / 29221	1,22%	71,3	100,0%	0,91 (0,8-1,05)		Alta-Moderada

de 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción:

ión: Moderada

Si aplicamos el Modelo de efectos electrotípicos

	Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios			Grupo Intervención	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
METAANÁLISIS	Aplicando al 1,22% de eventos/año en el control, para una edad media de 71,3 años de edad			1,11%	1,22%	0,91 (0,8-1,05)	0,1% (-0,06% a 0,25%)
	Aplicando al 2,44% de eventos estimados en el control en 2,0 años de seguimiento			2,23%	2,44%	0,91 (0,8-1,05)	0,21% (-0,12% a 0,5%)
							958 (405 a -1688) por año
							477 (202 a -841) en 24,1 meses

Intervalo de predicción al 95%: 0,91 (0,59-1,43)

Tabla MA 5 [-> nnt 5]: Embolismo sistémico

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
8	20090917-ECA RELY 24m, FA Chads 2,2 [Dabig vs Warf TRT 64]	ECA		2,0	18 / 6076	0,15%	11 / 6022	0,1%	70,6	25,3%	1,62 (0,77-3,43)	-0,11% (-0,29% a 0,08%)	-880 (1316 a -340)	Moderada	
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Chads 3,5 [Riva vs Warf TRT 55]	ECA		1,6	5 / 7061	0,04%	22 / 7082	0,20%	73	21,1%	0,23 (0,09-0,6)	0,24% (0,08% a 0,38%)	417 (262 a 1325)	Alta-Moderada	
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF Chads 2,1 [Apix vs Warf TRT 62]	ECA		1,8	15 / 9120	0,09%	17 / 9081	0,10%	70	26,4%	0,88 (0,44-1,76)	0,02% (-0,11% a 0,15%)	4399 (664 a -935)	Alta-Moderada	
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA Chads 2,8 [Edox vs Warf TRT 65]	ECA		2,7	15 / 7035	0,08%	23 / 7036	0,12%	72	27,3%	0,65 (0,34-1,25)	0,11% (-0,07% a 0,29%)	880 (345 a -1432)	Alta-Moderada	
Total estudios:	4			I ² = 71%	2,0	53 / 29292	0,09%	73 / 29221	0,12%	71,3	100,0%	0,71 (0,35-1,43)			Alta-Moderada
de 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta													Rebaja por su intervalo de predicción:	Moderada	

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios							% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	

METAANÁLISIS	Aplicando al 0,12% de eventos/año en el control, para una edad media de	71,3 años de edad	0,09%	0,12%	0,71 (0,35-1,43)	0,04% (-0,05% a 0,08%)	2787 (1246 a -1882)	por año
	Aplicando al 0,25% de eventos estimados en el control en	2,0 años de seguimiento	0,18%	0,25%	0,71 (0,35-1,43)	0,07% (-0,11% a 0,16%)	1388 (620 a -938)	en 24,1 meses

Intervalo de predicción al 95%: **0,90 (0,059-10,38)**

Tabla MA 6 [-> nnt 6]: Hemorragia mayor

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
8	20090917-ECA RELY 24m, FA Chads 2,2 [Dabig vs Warf TRT 64]	ECA		2,0	375 / 6076	3,09%	397 / 6022	3,3%	70,6	24,8%	0,94 (0,82-1,07)	0,42% (-0,45% a 1,29%)	238 (77 a -221)	Moderada	
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Chads 3,5 [Riva vs Warf TRT 55]	ECA		1,6	395 / 7111	3,51%	386 / 7125	3,42%	73	24,8%	1,03 (0,89-1,18)	-0,14% (-0,89% a 0,61%)	-729 (163 a -113)	Alta-Moderada	
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF Chads 2,1 [Apix vs Warf TRT 62]	ECA		1,8	327 / 9088	1,96%	462 / 9052	2,78%	70	24,7%	0,7 (0,61-0,81)	1,51% (0,91% a 2,1%)	66 (48 a 110)	Alta-Moderada	
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA Chads 2,8 [Edox vs Warf TRT 65]	ECA		2,7	418 / 7012	2,24%	524 / 7012	2,80%	72	25,6%	0,8 (0,7-0,9)	1,51% (0,68% a 2,34%)	66 (43 a 147)	Alta-Moderada	
Total estudios:	4			I ² = 83%	2,0	1515 / 29287	2,58%	1769 / 29211	3,02%	71,3	100,0%	0,86 (0,73-1,01)			Alta-Moderada
de 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta													Rebaja por su intervalo de predicción:	Moderada	

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios							% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	

METAANÁLISIS	Aplicando al 3,02% de eventos/año en el control, para una edad media de	71,3 años de edad	2,58%	3,02%	0,86 (0,73-1,01)	0,43% (-0,02% a 0,81%)	232 (123 a -5991)	por año
	Aplicando al 6,06% de eventos estimados en el control en	2,0 años de seguimiento	5,19%	6,06%	0,86 (0,73-1,01)	0,87% (-0,03% a 1,63%)	115 (61 a -2983)	en 24,1 meses

Intervalo de predicción al 95%: **0,86 (0,45-1,65)**

Tabla MA 7 [-> nnt 7]: Infarto de miocardio

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
8	20090917-ECA RELY 24m, FA Chads 2,2 [Dabig vs Warf TRT 64]	ECA		2,0	97 / 6076	0,80%	75 / 6022	0,6%	70,6	22,1%	1,28 (0,95-1,73)	-0,35% (-0,77% a 0,08%)	-285 (1296 a -129)	Moderada	
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Chads 3,5 [Riva vs Warf TRT 55]	ECA		1,6	101 / 7061	0,90%	126 / 7082	1,12%	73	25,8%	0,8 (0,62-1,04)	0,35% (-0,07% a 0,76%)	287 (131 a -1422)	Alta-Moderada	
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF Chads 2,1 [Apix vs Warf TRT 62]	ECA		1,8	90 / 9120	0,54%	102 / 9081	0,61%	70	23,6%	0,88 (0,66-1,16)	0,14% (-0,16% a 0,44%)	733 (230 a -609)	Alta-Moderada	
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA Chads 2,8 [Edox vs Warf TRT 65]	ECA		2,7	133 / 7035	0,71%	141 / 7036	0,75%	72	28,5%	0,94 (0,75-1,19)	0,11% (-0,35% a 0,57%)	882 (175 a -289)	Alta-Moderada	
Total estudios:	4			I ² = 48%	2,0	421 / 29292	0,72%	444 / 29221	0,76%	71,3	100,0%	0,95 (0,79-1,15)			Alta-Moderada
de 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta													Rebaja por su intervalo de predicción:	Moderada	

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios

% Eventos, Grupo Intervención % Eventos, Grupo control RR (IC 95%) RAR (IC 95%) NNT (IC 95%)

METAANÁLISIS	Aplicando al 0,76% de eventos/año en el control, para una edad media de	71,3 años de edad	0,72%	0,76%	0,95 (0,79-1,15)	0,04% (-0,11% a 0,16%)	2786 (635 a -906)	por año
	Aplicando al 1,52% de eventos estimados en el control en	2,0 años de seguimiento	1,45%	1,52%	0,95 (0,79-1,15)	0,07% (-0,22% a 0,32%)	1388 (316 a -451)	en 24,1 meses

Intervalo de predicción al 95%: **0,95 (0,51-1,79)**

Tabla MA 8 [-> nnt 8]: Hemorragia intracranial

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
9	20090917-ECA RELY 24m, FA Chads 2,2 [Dabig vs Warf TRT 64]	ECA		2,0	36 / 6076	0,30%	87 / 6022	0,722%	70,6	21,5%	0,41 (0,28-0,6)	0,85% (0,48% a 1,21%)	117 (83 a 208)	Moderada	
	20110908-ECA ROCKET 19m, FA Chads 3,5 [Riva vs Warf TRT 55]	ECA		1,6	59 / 7111	0,52%	84 / 7125	0,745%	73	25,2%	0,7 (0,51-0,98)	0,35% (0,01% a 0,68%)	286 (148 a 6840)	Alta-Moderada	
	20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF Chads 2,1 [Apix vs Warf TRT 62]	ECA		1,8	52 / 9088	0,31%	122 / 9052	0,735%	70	25,8%	0,42 (0,31-0,59)	0,78% (0,48% a 1,06%)	129 (95 a 207)	Alta-Moderada	
	20131119-ECA ENGAGE 32m, FA Chads 2,8 [Edox vs Warf TRT 65]	ECA		2,7	61 / 7012	0,33%	132 / 7012	0,706%	72	27,4%	0,46 (0,34-0,62)	1,01% (0,62% a 1,39%)	99 (72 a 162)	Alta-Moderada	
Total estudios:	4			I ² = 52%	2,0	208 / 29287	0,35%	425 / 29211	0,73%	71,3	100,0%	0,49 (0,38-0,62)			Alta-Moderada
de 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta													Rebaja por su intervalo de predicción:	Moderada	

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios

% Eventos, Grupo Intervención % Eventos, Grupo control RR (IC 95%) RAR (IC 95%) NNT (IC 95%)

METAANÁLISIS	Aplicando al 0,73% de eventos/año en el control, para una edad media de	71,3 años de edad	0,35%	0,72%	0,49 (0,38-0,62)	0,37% (0,27% a 0,45%)	271 (224 a 367)	por año
	Aplicando al 1,45% de eventos estimados en el control en	2,0 años de seguimiento	0,71%	1,45%	0,49 (0,38-0,62)	0,74% (0,55% a 0,9%)	135 (112 a 183)	en 24,1 meses

Intervalo de predicción al 95%: **0,49 (0,21-1,15)**

Tabla nnt 1 a 8: Metaanálisis de 4 Ensayos Clínicos (*): Eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (CHADS2 2,2; 3,5; 2,1; 2,8), tratados con [Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán] frente a [Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%].						Nº de ECAs combinados	Estimación de la validez evidencia GRADE	Índice de Heterogeneidad	Hoja información al usuario que no se maneja con los IC		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
MA 4ECA, FA [Naco vs Warf]. Evalmed	[Dabi, Riva, Apix, Edox]; n = 29.292	[Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]; n= 29.221	Cálculos desde el RR (por efectos aleatorios) obtenido en el metaanálisis referido						Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con					
Media de seguimiento 24,1 meses	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	[Dabi, Riva, Apix, Edox]	[Warfarina TRT 64, 55, 62, 65%]							
Mortalidad todas causas	6,91%	7,68%	0,9 (0,85-0,95)	0,78% (0,37% a 1,16%)	129 (86 a 271)	4 ECA	Moderada	$I^2 = 0\%$	6,9	7,7	23,0	0,09	0,92	24 meses
Ictus	2,64%	3,33%	0,79 (0,66-0,95)	0,69% (0,17% a 1,12%)	145 (89 a 590)	4 ECA	Moderada	$I^2 = 73\%$	2,6	3,3	23,5	0,08	0,40	24 meses
<i>Ictus hemorrágico</i>	0,43%	0,90%	0,47 (0,32-0,7)	0,47% (0,27% a 0,61%)	212 (164 a 372)	4 ECA	Moderada	$I^2 = 69\%$	0,4	0,9	23,8	0,06	0,11	24 meses
<i>Ictus isquémico</i>	2,23%	2,44%	0,91 (0,8-1,05)	0,21% (-0,12% a 0,5%)	477 (202 a -841)	4 ECA	Moderada	$I^2 = 41\%$	2,3	2,3				
Embolismo sistémico	0,18%	0,25%	0,71 (0,35-1,43)	0,07% (-0,11% a 0,16%)	1388 (620 a -938)	4 ECA	Moderada	$I^2 = 71\%$	0,2	0,2				
Infarto de miocardio	1,45%	1,52%	0,95 (0,79-1,15)	0,07% (-0,22% a 0,32%)	1388 (316 a -451)	4 ECA	Moderada	$I^2 = 48\%$	1,5	1,5				
Hemorragia mayor	5,19%	6,06%	0,86 (0,73-1,01)	0,87% (-0,03% a 1,63%)	115 (61 a -2983)	4 ECA	Moderada	$I^2 = 83\%$	5,2	6,1				
<i>Hemorragia intracranial</i>	0,71%	1,45%	0,49 (0,38-0,62)	0,74% (0,55% a 0,9%)	135 (112 a 183)	4 ECA	Moderada	$I^2 = 52\%$	0,7	1,5	23,7	0,09	0,17	24 meses

Abreviaturas: ECA: estudio controlado aleatorizado (ensayo clínico); IC 95%: intervalo de confianza al 95%; 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; Dabi: dabigatrán; Riva: rivaroxabán; Apix: apixabán; Edox: edoxabán; TRT: porcentaje del tiempo dentro del rango terapéutico entre el INR 2 y 3.

Índice de Heterogeneidad I^2 : 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada; 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

(*) 20090917-ECA RELY 24m, FA Chads 2,2 [Dabig vs Warf TRT 64]; 20110908-ECA ROCKET-AF 19m, FA Chads 3,5 [Riva vs Warf TRT 55]; 20110915-ECA ARISTOTLE 22m, AF Chads 2,1 [Apix vs Warf TRT 62]; 20131119-ECA ENGAGE-AF TIMI-48 32m, FA Chads 2,8 [Edox vs Warf TRT 65]

Gráfico g-1: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Mortalidad por todas las causas, durante un seguimiento de 24 meses.

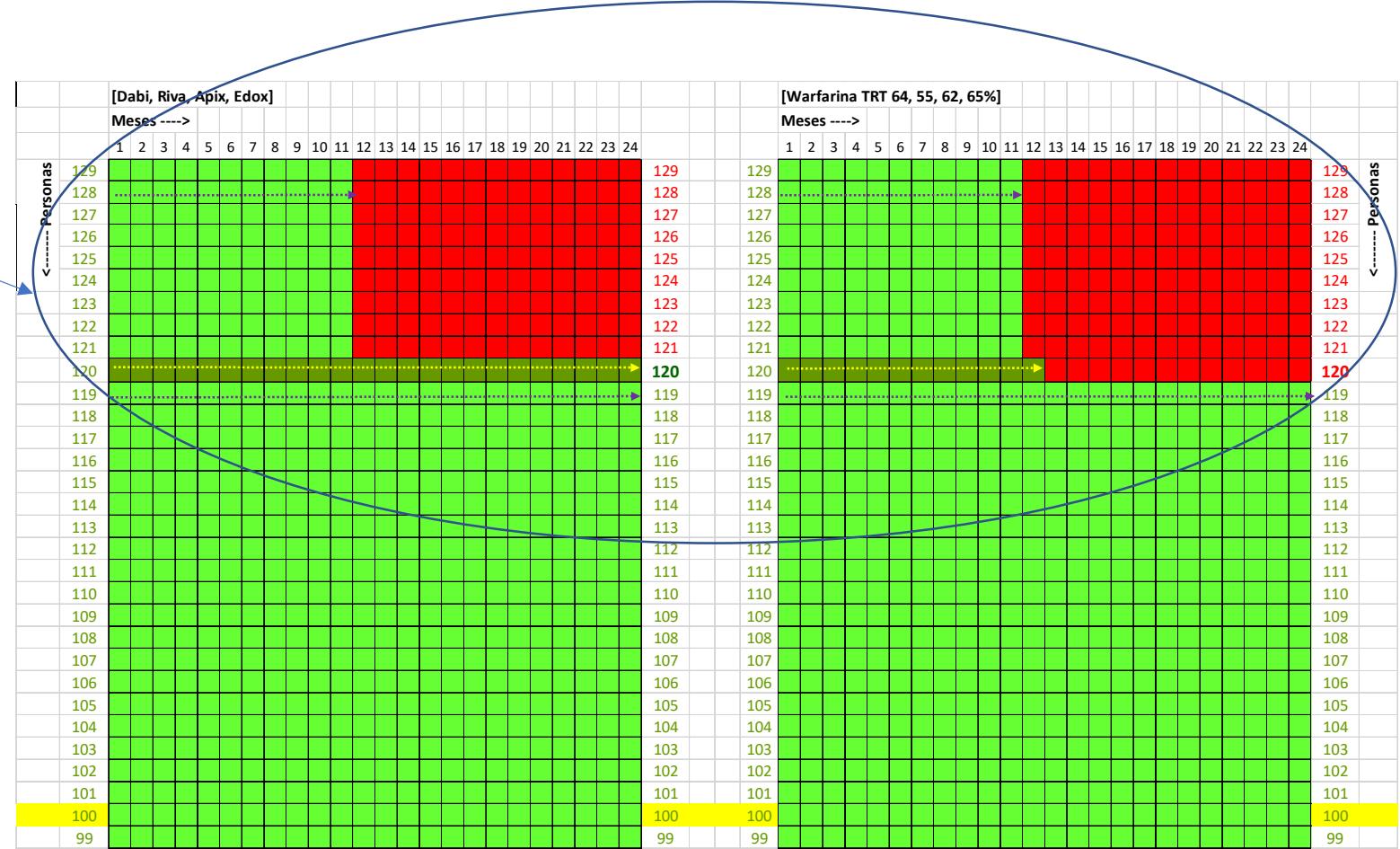
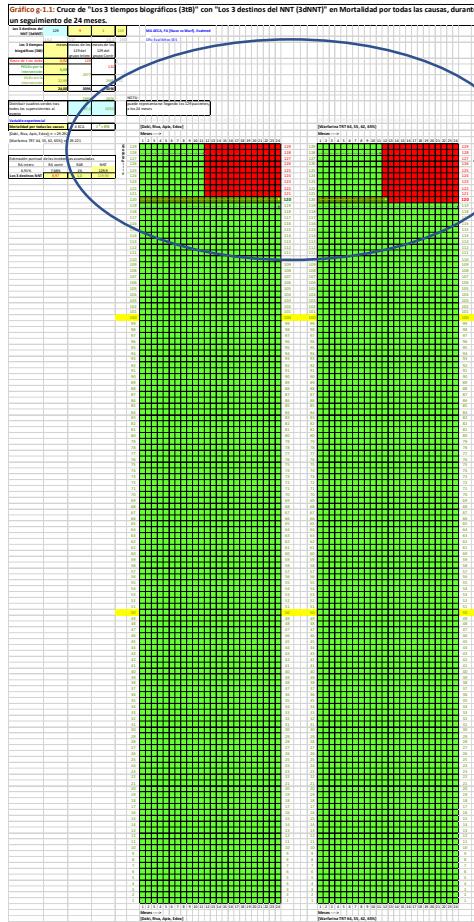


Gráfico g-2: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Ictus, durante un seguimiento de 24 meses.



Gráfico g-3: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Ictus hemorrágico, durante un seguimiento de 24 meses.

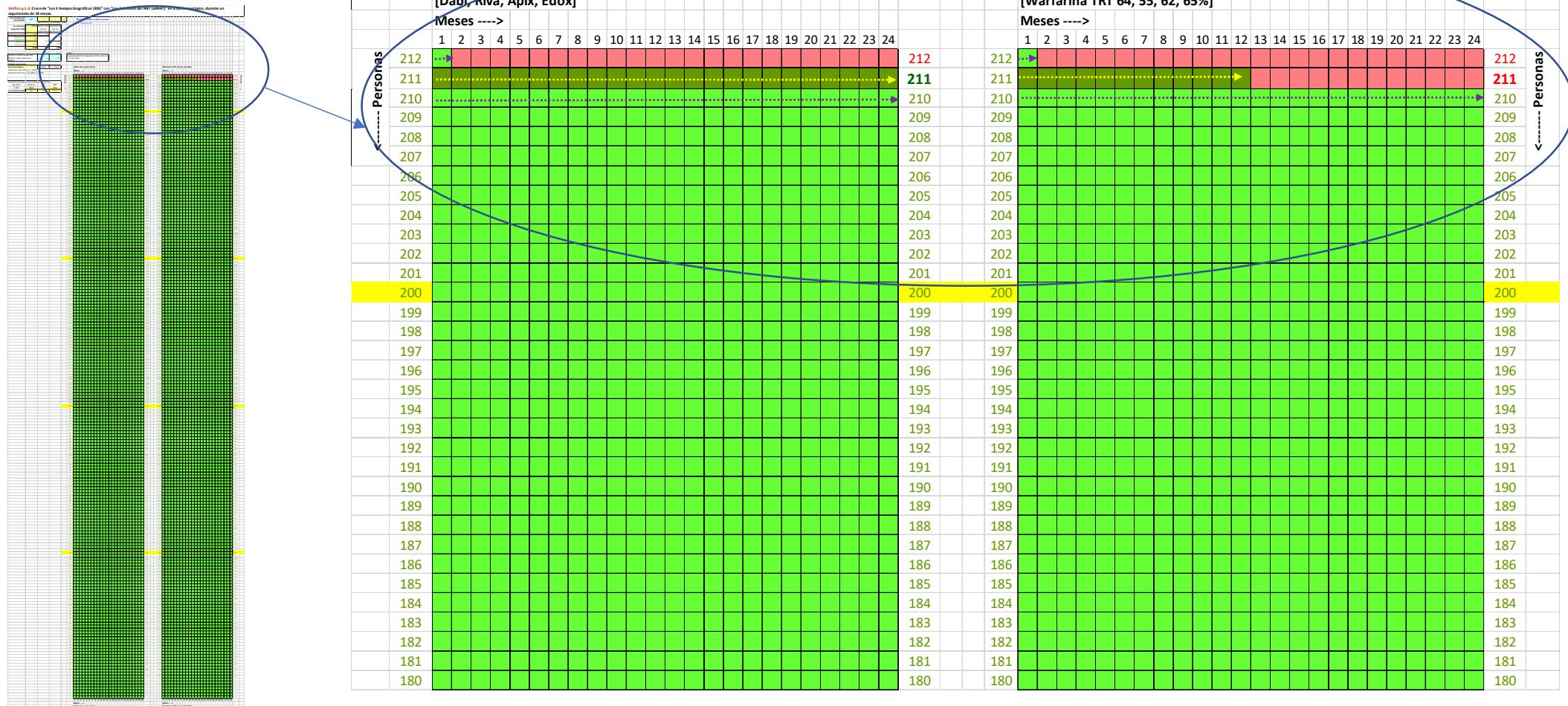


Gráfico g-8: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Hemorragia intracranal, durante un seguimiento de 24 meses.

