

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

PREVENT CLOT: Mortalidad y morbi-mortalidad asociada a tromboembolismo pulmonar o venoso, tras cirugía de una fractura de extremidades, pelvis o acetábulo, en pacientes tratados con Aspirina frente a Heparina de Bajo Peso Molecular, durante 90 días de seguimiento.

O'Toole RV, Stein DM, O'Hara NN, Frey KP, on behalf of the PREVENT CLOT investigators. Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture. N Engl J Med. 2023 Jan 19;388(3):203-213.

Abreviaturas: EA: efecto/s adverso/s; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar el evento en un 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; 3tB: los 3 tiempos biográficos; 3dNNT: los 3 destinos del NNT; AAS (ácido acetil salicílico): aspirina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TVP: trombosis venosa profunda.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%, salvo que se indique expresamente otro. Así un RR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir RR 0,69 (IC 95%, 0,59-0,81).

INTRODUCCIÓN: Las guías clínicas recomiendan Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) para la tromboprolifaxis en pacientes con fracturas, pero faltan ensayos de su eficacia en comparación con la Aspirina (AAS). El presente ensayo se ha diseñado e implementado para averiguar si Aspirina oral es no inferior a la Heparina de Bajo Peso Molecular subcutánea en este tipo de pacientes, los cuales prefieren -según las encuestas- la vía oral a la subcutánea en igualdad de resultados.

OBJETIVO: Comparar la mortalidad y morbi-mortalidad asociada a tromboembolismo pulmonar o venoso, tras cirugía de una fractura de extremidades, o tras cirugía o no de una fractura de pelvis o acetábulo, en pacientes tratados con Aspirina frente a Heparina de Bajo Peso Molecular, durante 90 días de seguimiento.

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

RESULTADOS¹: Se evaluaron los 6101 asignados a Aspirina oral (81 mg/12 h, durante 21 días) y 6110 asignados a Heparina de Bajo Peso Molecular subcutánea (enoxaparina 30 mg/12 h, durante 21 días), durante una media de seguimiento de 90 días, tras consensuar los investigadores un Margen de No Inferioridad (MNI) de +0,75% en la Mortalidad de AAS vs HBPM para el cálculo del tamaño de la muestra (esperando un 1% con HBPM).

Los 10 factores clínicos (covariables) y 1 sociodemográfico que midieron los investigadores en el inicio (baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la clase de verdad² de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez³ con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez

¹ Hemos realizado los cálculos con la población por intención de tratar y con la población por protocolo, asumiendo las incidencias acumuladas como función lineal en el tiempo para obtener las siguientes medidas de la efectividad: RR, RAR, NNT, 3dNNT y 3tB por las áreas bajo la curva. Hubiéramos podido calcular también las diferencias mediante la función de Supervivencia de K-M, pero el editor de NEJM y/o los investigadores han decidido no informar de los pacientes censurados en cada corte temporal, pues el total de censurados en todo el período de 90 días (191 en el grupo de HBPM y 192 en el de AAS, deducido de la Fig S2 del apéndice, pág 15) no permite la reconstrucción.

² Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de "Medicina Basada en la Evidencia". Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Qué significan "validez", "calidad" o "certeza" de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categórica de las Ciencias. Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <http://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>

con la que los investigadores han obtenido sus resultados o evidencias, 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, durante 90 días de seguimiento, en las variables: **1) Mortalidad por cualquier causa:** con un 0,74% de pacientes en el grupo de HBPM frente a un 0,77% en el grupo de AAS; **2) Mortalidad relacionada con Embolismo Pulmonar:** 0,08% con HBPM vs 0,07% con AAS; **3) Embolismo Pulmonar de cualquier tipo:** 1,47% con HBPM vs 1,48% con AAS; **4) Complicación de la Hemorragia:** 14,2% con HBPM vs 13,7% con AAS; **5) Complicación de la herida:** 0,2% con HBPM vs 0,1% con AAS; y **6) Infección:** 1,5% con HBPM vs 1,7% con AAS.

Estimamos una validez ALTA-MODERADA de estos seis resultados o evidencias.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Heparina de Bajo Peso Molecular en la incidencia de:

Trombosis Venosa Profunda de cualquier tipo: Hubo un 1,6% de primeros eventos en el grupo de HBPM frente a un 2,4% en el grupo de AAS; RR 0,68 (0,53-0,87); RAR 0,79% (0,28% a 1,3%); **NNT 127 (77 a 362) en 90 días (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 127 se distribuyeron así: **a)** 124 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de HBPM y con el evento en el grupo de AAS.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de supervivencia al evento de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 90 días distribuidos en los siguientes 3 tiempos biográficos (3tB): **a)** 88,5 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 1,1 días de *tiempo medio con el Evento*, y *por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **0,4 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la HBPM (**tabla 3tB-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 127, encontramos que, de cada 127 pacientes tratados: **a)** 124 no tendrán el evento durante los 90 días en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 20 días en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 90 días en el grupo de HBPM, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 55 días en el grupo de AAS (**gráfico g-1.1**).

La validez de la evidencia del resultado de esta variable la hemos estimado ALTA-MODERADA.

En un análisis por Subgrupos, la diferencia sólo alcanza la significación estadística en el **Subgrupo de Trombosis Venosa Profunda Distal** [0,85% con HBPM vs 1,43% con AAS; RR 0,60 (0,42-0,84); **NNT 174 (105 a 530) en 90 días**], pero no en el **Subgrupo de Trombosis Venosa Profunda Proximal** (1% con HBPM vs 1,2% con AAS).

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 en nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1.a (población por intención de tratar): Pacientes de 45 años (DE 18) con fractura de extremidades tratada con cirugía o fractura de pelvis o acetábulo tratadas o no con cirugía.

ECA PREVENT CLOT, seguimiento 90 días; análisis de la Población por Intención de Tratar (ITT)	Grupo de Control: Heparina de Bajo Peso Molecular; n _c = 6110	Grupo de Intervención: Aspirina; n _i = 6101	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 90 días	Potencia

VARIABLES EXPERIENCIALES

Mortalidad por cualquier causa	45/6110 (0,74%)	47/6101 (0,77%)	0,96 (0,64-1,44)	0,03% (-0,28% a 0,35%)	2953 (289 a -358)	4,06%
Subgrupo < 60 años (*)	15/4695 (0,32%)	15/4966 (0,3%)	1,06 (0,52-2,16)	-0,02% (-0,25% a 0,22%)	-5736 (452 a -400)	3,55%
Subgrupo < 60 años (*)	30/1415 (2,12%)	32/1401 (2,28%)	0,93 (0,57-1,52)	0,16% (-0,95% a 1,27%)	610 (79 a -105)	4,81%
Mortalidad relacionada con Embolismo Pulmonar	5/6110 (0,08%)	4/6101 (0,07%)	1,25 (0,34-4,65)	-0,02% (-0,13% a 0,1%)	-6146 (996 a -773)	5,17%
Embolismo Pulmonar de cualquier tipo	90/6110 (1,47%)	90/6101 (1,48%)	1 (0,75-1,33)	0% (-0,43% a 0,43%)	46021 (231 a -233)	2,56%
Masivo	3/6110 (0,05%)	1/6101 (0,02%)	3 (0,31-28,79)	-0,03% (-0,12% a 0,06%)	-3057 (1577 a -864)	16,82%
Submasivo	15/6110 (0,25%)	22/6101 (0,36%)	0,68 (0,35-1,31)	0,12% (-0,09% a 0,32%)	869 (317 a -1070)	21,1%
Clínicamente significativo	64/6110 (1,05%)	61/6101 (1%)	1,05 (0,74-1,49)	-0,05% (-0,41% a 0,32%)	-2100 (317 a -244)	4,47%
Asintomático	5/6110 (0,08%)	3/6101 (0,05%)	1,66 (0,4-6,96)	-0,03% (-0,14% a 0,08%)	-3062 (1225 a -720)	10,48%
Localización Segmental	59/6110 (0,97%)	61/6101 (1%)	0,97 (0,68-1,38)	0,03% (-0,32% a 0,39%)	2923 (257 a -311)	3,85%
Localización Subsegmental	40/6110 (0,65%)	38/6101 (0,62%)	1,05 (0,68-1,64)	-0,03% (-0,32% a 0,26%)	-3143 (388 a -312)	4,1%
Trombosis Venosa Profunda de cualquier tipo	103/6110 (1,69%)	151/6101 (2,48%)	0,68 (0,53-0,87)	0,79% (0,28% a 1,3%)	127 (77 a 362)	86,34%
Proximal	59/6110 (0,97%)	74/6101 (1,21%)	0,8 (0,57-1,12)	0,25% (-0,13% a 0,62%)	404 (162 a -780)	25,99%
Distal	52/6110 (0,85%)	87/6101 (1,43%)	0,6 (0,42-0,84)	0,57% (0,19% a 0,95%)	174 (105 a 530)	84,95%
Complicación de la Hemorragia	869/6110 (14,22%)	834/6101 (13,67%)	1,04 (0,95-1,14)	-0,55% (-1,78% a 0,68%)	-181 (148 a -56)	14,04%
Complicación de la herida	14/6110 (0,23%)	8/6101 (0,13%)	1,75 (0,73-4,16)	-0,1% (-0,26% a 0,07%)	-1020 (1427 a -391)	24,73%
Infección	93/6110 (1,52%)	103/6101 (1,69%)	0,9 (0,68-1,19)	0,17% (-0,28% a 0,61%)	602 (163 a -351)	10,94%

Abreviaturas: 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. AAS (ácido acetil salicílico): aspirina; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

(*) Apéndice pág 16

Tabla nnt-1.b (población por protocolo): Pacientes de 45 años (DE 18) con fractura de extremidades tratada con cirugía o fractura de pelvis o acetábulo tratadas o no con cirugía.

ECA PREVENT CLOT, seguimiento 90 días; análisis de la Población por Protocolo (PP)	Grupo de Control: Heparina de Bajo Peso Molecular; n _c = 5170	Grupo de Intervención: Aspirina; n _i = 5505	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 90 días	Potencia

Mortalidad por cualquier causa	38/5170 (0,74%)	41/5505 (0,74%)	0,99 (0,64-1,53)	0,01% (-0,32% a 0,34%) (**)	10238 (290 a -312)	2,86%
---------------------------------------	-----------------	-----------------	------------------	-----------------------------	--------------------	-------

(**) Cumple el predefinido Margen de No Inferioridad, pues el Límite Superior del Intervalo de Confianza al 95% de la diferencia de porcentajes entre ambos grupos (RAR) no supera el 0,75%

Hoja información al usuario (FACT BOX)		Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biograficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.			
Nº de pacientes con evento en 90 días por cada 100 tratados con:		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 medio sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento
Heparina de Bajo Peso Molecular	Aspirina				

0,75	0,75	89,6	0	0,4	90	días
0,3	0,3					
2,2	2,2					
0,1	0,1	89,97	0	0,03	90	días
1,5	1,5	89,3	0	0,7	90	días
0,03	0,03					
0,3	0,3					
1	1					
0,1	0,1					
1	1					
0,6	0,6					
1,7	2,5	88,5	0,4	1,1	90	días
1	1,2					
0,9	1,4					
13,9	13,9	84,0	0	6,0	90	días
0,2	0,2	90,0	0	0,0	90	días
1,6	1,6	89,2	0	0,8	90	días

Hoja información al usuario (FACT BOX)		Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biograficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.			
Nº de pacientes con evento en 90 días por cada 100 tratados con:		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 medio sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento
Heparina de Bajo Peso Molecular	Aspirina				
0,74	0,74				

Gráfico g-1.1: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Trombosis Venosa Profunda", durante un seguimiento de 90 días.

