

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

ARTESIA: Ictus y morbi-mortalidad CV en pacientes tras un episodio de fibrilación auricular subclínica que duró de 6 minutos a 24 horas, a cuya medicación de base se añade Apixabán frente a Aspirina, durante 42 meses.

Healey JS, Lopes RD, Granger CB, on behalf of the ARTESIA Investigators. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):107-117.

Abreviaturas: **CV:** cardiovascular; **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.

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. Por ejemplo, un RR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir RR 0,69 (IC 95%, 0,59-0,81).

INTRODUCCIÓN: La fibrilación auricular subclínica es de corta duración y asintomática y generalmente sólo puede detectarse mediante monitorización continua a largo plazo con marcapasos o desfibrilador cardioversor implantables subcutáneos. La fibrilación auricular subclínica se asocia con un riesgo 2,5 veces mayor de ictus, pero el beneficio del tratamiento con anticoagulación oral es incierto.

El ensayo ARTESIA se ha diseñado e implementado para averiguarlo en pacientes que acaban de sufrir un episodio de fibrilación auricular subclínica.

OBJETIVO: Comparar el número de **Primeros eventos de [Ictus o Embolismo arterial sistémico]** en pacientes con fibrilación auricular subclínica (detectada por dispositivo), a cuya medicación de base se les añade Apixabán frente a Aspirina.

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: Se evaluaron los 2.015 asignados a Apixabán y 1.997 asignados a Aspirina, durante una media de 42 meses de seguimiento.

Los 10 factores clínicos (covariables) que midieron los investigadores en el inicio (ver línea base) 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 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**).

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.

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: <https://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 Categorical de las Ciencias. Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <https://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD EXPERIENCIALES⁴

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos durante 42 meses de seguimiento en las variables: **1) Mortalidad por cualquier causa:** con un 17,9% de pacientes en el grupo de Apixabán frente a un 17% en el grupo de Aspirina; **2) Mortalidad cardiovascular:** 5,2% vs 5,4%; **3) Infarto de miocardio:** 1,8% vs 2%.

La validez del resultado o evidencia de estas 3 variables la hemos estimado ALTA-MODERADA.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Apixabán frente a Aspirina en la incidencia de:

Ictus: Hubo un 2,7% de eventos en el grupo de Apixabán frente a un 4,2% en el grupo de Aspirina; RR 0,65 (0,46-0,91); RAR 1,48% (0,32% a 2,61%); **NNT 68 (38 a 312) en 42 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 68 se distribuyeron así: **a) 65** libres del evento en ambos grupos; **b) 2** con el evento en ambos grupos; y **c) 1** libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

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 1.278 días (42 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a) 1.242** días (40,8 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b) 26,9** días (0,88 meses) de *tiempo medio con el Evento*, y *por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c) 9,4** días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 68, encontramos que, de cada 68 pacientes tratados: **a) 65** no tendrán el evento durante los 42 meses en ambos grupos; **b) 2** tendrán el evento tras 12 meses en ambos grupos; y **c) 1** evitará el evento durante los 42 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 21 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.1**).

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

Análisis por Subgrupo de Ictus isquémico y Subgrupo de Ictus hemorrágico

En el Subgrupo de Ictus hemorrágico no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre los 10/2015 (0,5%) eventos con Apixabán frente a los 13/1997 (0,65%) con Aspirina.

En el Subgrupo de pacientes con Ictus isquémico se encuentra diferencia a favor de los 45/2015 (2,2%) eventos con Apixabán frente a los 71/1997 (3,5%) con Aspirina; RR 0,63 (0,43-0,91); **NNT 76 (42 a 388) en 42 meses**. Validez MODERADA.

3º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de Apixabán frente a Aspirina en la incidencia de:

Hemorragia mayor: Hubo un 5,2% de eventos en el grupo de Apixabán frente a un 3,9% en el grupo de Aspirina; RR 1,35 (1,01-1,79); RAR -1,35% (-2,65% a -0,05%); **NNT -74 (-2207 a -38) en 42 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = -74, expresado como NND = 74, se distribuyeron así: **a) 70** libres del evento en ambos grupos; **b) 3** con el evento en ambos grupos; y **c) 1** libre del evento en el grupo de Aspirina y con el evento en el grupo de Apixabán.

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 1.278 días (42 meses) distribuidos en

⁴ 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: <https://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

3 tiempos biográficos: **a)** 1.236 días (40,6 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 33 días (1,1 meses) de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **8,7 días de Prolongación del tiempo medio con Evento (PtEv)** asociados a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NND = 74, encontramos que, de cada 74 pacientes tratados: **a)** 70 no tendrán el evento durante los 42 meses en ambos grupos; **b)** 3 tendrán el evento tras 14,3 meses en ambos grupos; y **c)** 1 sufrirá el evento tras 20 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 evitará el evento durante los 42 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.2**).

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

Análisis por Subgrupos con distinta significación práctica

En el Subgrupo de pacientes con Hemorragia gastrointestinal se encuentra diferencia a en contra de los 55/2015 (2,7%) eventos con Apixabán frente a los 31/1997 (1,5%) con Aspirina; RR 1,76 (1,14-2,72); **NNT -85 (-399 a -48) en 42 meses**.

No se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en los Subgrupo de pacientes con: a) Hemorragia fatal; b) Hemorragia intracraneal sintomática; y c) Con transfusión realizada. Validez MODERADA

Variables de resultados en salud NO experienciales

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Apixabán en:

Primer evento de **[Ictus o Embolismo arterial sistémico]**, con un 2,7% frente a un 4,3% de primeros eventos; **NNT 63 (37 a 242) en 42 meses (tabla nnt-1)**. Esta variable combinada es un concepto científico oscuro y confuso, y no experiencial, pues con el número formal “1 evento” (de “embolictus”) no se sabe si “un paciente” tiene un ictus hemorrágico incapacitante o un embolismo arterial no grave en las extremidades. Las variables individuales que componen esta variable combinada explican y aclaran más separadas que yuxtapuestas, porque su yuxtaposición oscurece y confunde.

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

Efectos adversos (EA) informados por los investigadores

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el Número de pacientes con EA serious-(graves) de todos los tipos (40,8% vs 40%). Número total de EA serious (graves): un paciente puede experimentar 1 ó más EA.

No se encontraron tampoco entre el Número total de EA serious (graves), distribuidos en las agrupaciones por órganos y sistemas, cuyas magnitudes de efectos pueden verse en la **tabla nnt-2**.

La validez del resultado o evidencia cada uno de los EA sobre los que los investigadores no han llevado a cabo las operaciones de imputar o descartar la relación con los fármacos de estudio la hemos estimado MODERADA.

<p>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.</p>

Tabla nnt-1: Pacientes de 77 (DE 7,7) años, al que se acaba de detectar una fibrilación auricular subclínica, y puntuación media 3 (DE 1,1) en el esquema CHA₂DS₂-VASc.

ECA ARTESIA, media de seguimiento 3,55 años = 42,6 meses (por el % de pac-año en Mortalidad; 3,49 años en Variable principal; y 3,46 en Hemorragia mayor)	Apixabán (2,5 mg/12h; n= 2.015	Aspirina (81 mg/24h); n= 1.997	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Variables experienciales

	Apixabán	Aspirina	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Mortalidad por cualquier causa	362/2015 (17,97%)	341/1997 (17,08%)	1,05 (0,92-1,2)	-0,89% (-3,24% a 1,46%)	-112 (68 a -31)	11%
Mortalidad cardiovascular	105/2015 (5,21%)	108/1997 (5,41%)	0,96 (0,74-1,25)	0,2% (-1,2% a 1,59%)	507 (63 a -83)	5%
Infarto de miocardio	37/2015 (1,84%)	41/1997 (2,05%)	0,89 (0,58-1,39)	0,22% (-0,66% a 1,09%)	461 (92 a -151)	7%
Ictus (*)	55/2015 (2,73%)	84/1997 (4,21%)	0,65 (0,46-0,91)	1,48% (0,32% a 2,61%)	68 (38 a 312)	72%
<i>Ictus isquémico o de tipo desconocido</i>	45/2015 (2,23%)	71/1997 (3,56%)	0,63 (0,43-0,91)	1,32% (0,26% a 2,36%)	76 (42 a 388)	71%
<i>Ictus hemorrágico</i>	10/2015 (0,5%)	13/1997 (0,65%)	0,76 (0,34-1,73)	0,15% (-0,36% a 0,65%)	646 (154 a -280)	9%
Hemorragia mayor (**)	106/2015 (5,26%)	78/1997 (3,91%)	1,35 (1,01-1,79)	-1,35% (-2,65% a -0,05%)	-74 (-2207 a -38)	54%
<i>Hemorragia fatal</i>	10/2015 (0,5%)	14/1997 (0,7%)	0,71 (0,32-1,59)	0,2% (-0,32% a 0,71%)	488 (141 a -313)	13%
<i>Hemorragia intracraneal sintomática</i>	17/2015 (0,84%)	23/1997 (1,15%)	0,73 (0,39-1,37)	0,31% (-0,34% a 0,94%)	325 (106 a -290)	16%
<i>Hemorragia gastrointestinal</i>	55/2015 (2,73%)	31/1997 (1,55%)	1,76 (1,14-2,72)	-1,18% (-2,07% a -0,25%)	-85 (-399 a -48)	73%
<i>Con transfusión realizada</i>	35/2015 (1,74%)	31/1997 (1,55%)	1,12 (0,69-1,81)	-0,18% (-0,99% a 0,63%)	-542 (160 a -101)	7%

Variables NO experienciales

	Apixabán	Aspirina	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
1 ^{er} Evento de [Ictus o embolismo arterial sistémico] embolictus	55/2015 (2,73%)	86/1997 (4,31%)	0,63 (0,45-0,88)	1,58% (0,41% a 2,72%)	63 (37 a 242)	77%

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas).

(*) Los investigadores no informan el número de pacientes con ictus. Pero como no hubo ningún embolismo sistémico en el grupo de intervención, se deduce que hubo 55. En el grupo de control hemos tomado los 84 primeros eventos de ictus, 86 primeros eventos de ictus (que fueron 84) o embolismo sistémico (que fueron 2).

(**) **Hemorragia mayor** según la definición de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis: 1) Hemorragia fatal; y/o 2) Hemorragia sintomática en un área u órgano crítico, como intracraneal, intraespal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular o pericárdica, o intramuscular con síndrome compartimental; y/o 3) Hemorragia que causa una caída en el nivel de hemoglobina de 2 g/dL o más, o que conduce a una transfusión de dos o más unidades de sangre completa o glóbulos rojos.

En España, según el INE, en la franja de 65 a 79 años, la tasa de Mortalidad por todas las causas es del 1,97% por año, lo que equivale al 7% en 3,55 años, tasa significativamente menor que el 17,5% en 3,55 años de los participantes de 77 años (DE 7,7) de este ensayo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 42 meses por cada 100 tratados con:	
Apixabán	Aspirina

17,5	17,5
5,3	5,3
1,9	1,9
2,7	4,2
2,2	3,6
0,6	0,6
5,3	3,9
0,6	0,6
1,0	1,0
2,7	1,6
1,6	1,6

2,7	4,3
-----	-----

Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biográficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.

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
---	---	---	---------------------------------------

38,6	-0,2	3,6	42	meses
40,8	0,0	1,1	42	meses
41,5	0,0	0,4	42	meses
40,8	0,3	0,9	42	meses
41,5	-0,3	0,8	42	meses
40,8	0,3	0,9	42	meses

Gráfico g-1.2: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Hemorragia mayor", durante un seguimiento de 42 meses.

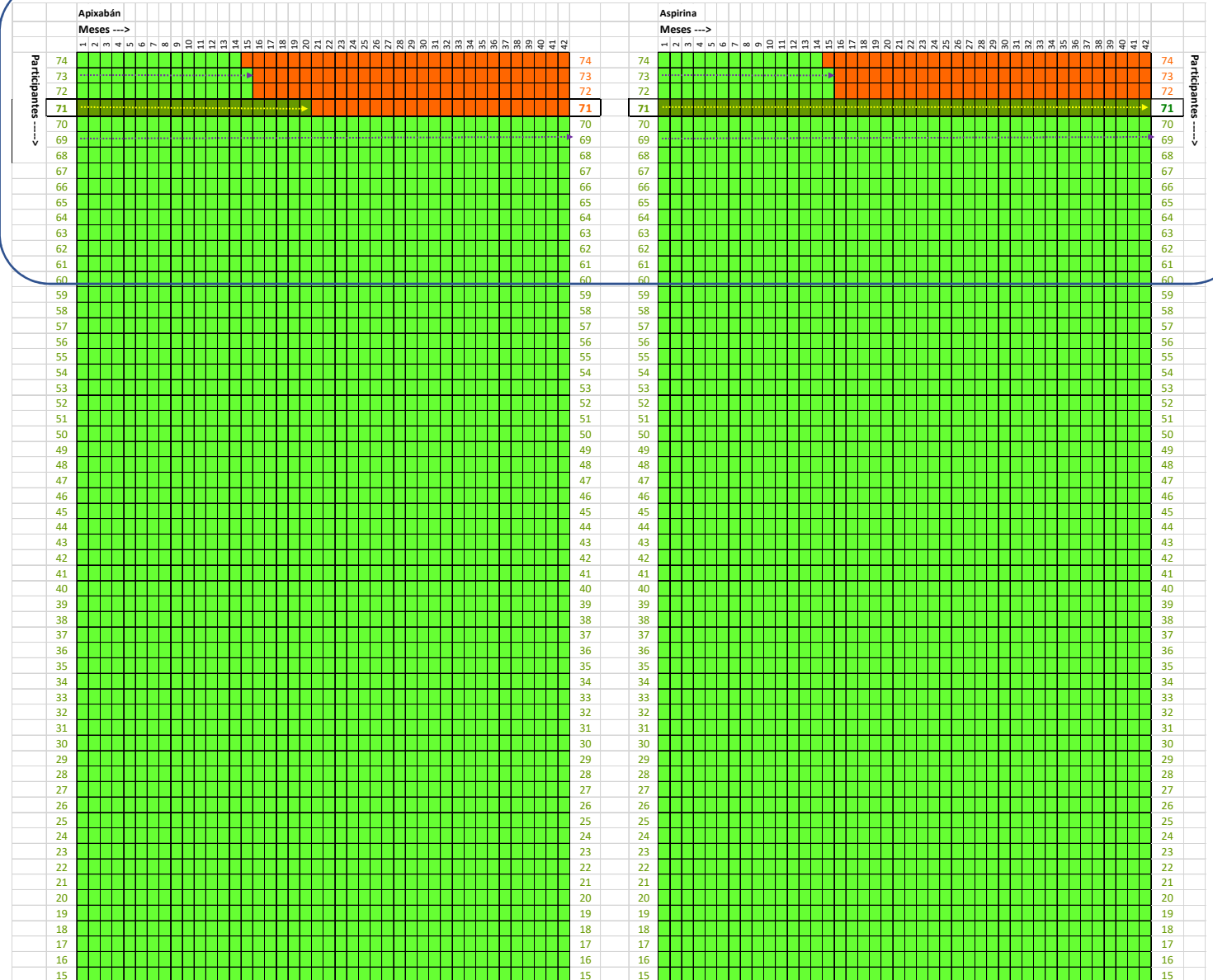
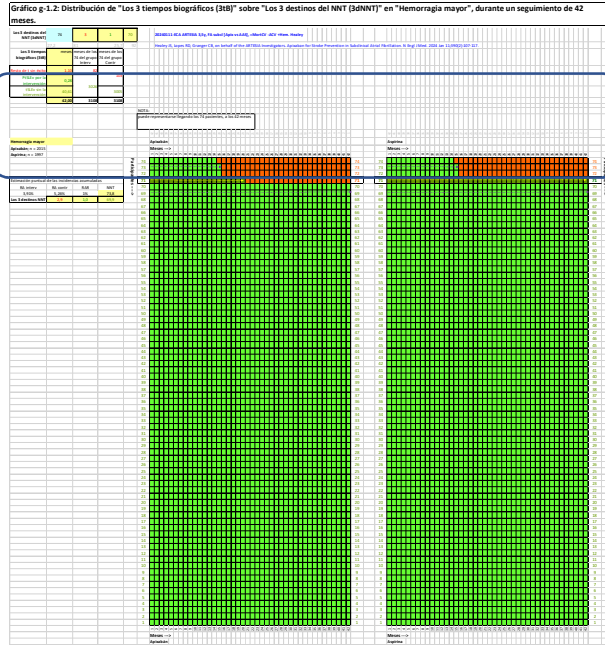


Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) más relevantes de los que informan y registran los investigadores.

ECA ARTESIA, media de seguimiento 3,55 años = 42,6 meses	Apixabán (2,5 mg/12h); n= 2.015	Aspirina (81 mg/24h); n= 1.997	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Número de pacientes con EA serious (graves)

EA serious (graves) (*) de todos los tipos	823/2015 (40,84%)	799/1997 (40,01%)	1,02 (0,95-1,1)	-0,83% (-3,87% a 2,2%)	-120 (45 a -26)	8%
--	-------------------	-------------------	-----------------	------------------------	-----------------	----

Número total de EA serious (graves): un paciente puede experimentar 1 ó más EA

Evento	Apixabán (n/N, %)	Aspirina (n/N, %)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Trast. de la sangre y sistema linfático	16/2015 (0,79%)	8/1997 (0,4%)	1,98 (0,85-4,62)	-0,39% (-0,89% a 0,14%)	-254 (732 a -113)	37%
Trast. cardíacos	151/2015 (7,49%)	150/1997 (7,51%)	1 (0,8-1,24)	0,02% (-1,62% a 1,65%)	5724 (60 a -62)	3%
Trast. del oído y del laberinto	5/2015 (0,25%)	6/1997 (0,3%)	0,83 (0,25-2,7)	0,05% (-0,33% a 0,42%)	1912 (237 a -304)	5%
Trast. endocrinos	1/2015 (0,05%)	2/1997 (0,1%)	0,5 (0,04-5,46)	0,05% (-0,22% a 0,29%)	1979 (342 a -461)	8%
Trast. del ojo	3/2015 (0,15%)	6/1997 (0,3%)	0,5 (0,12-1,98)	0,15% (-0,22% a 0,48%)	660 (207 a -464)	17%
Trast. gastrointestinales	45/2015 (2,23%)	56/1997 (2,8%)	0,8 (0,54-1,17)	0,57% (-0,42% a 1,55%)	175 (65 a -237)	21%
Trast. generales y en el sitio de administración	140/2015 (6,95%)	129/1997 (6,46%)	1,08 (0,85-1,36)	-0,49% (-2,04% a 1,07%)	-205 (94 a -49)	9%
Trast. hepatobiliares	29/2015 (1,44%)	24/1997 (1,2%)	1,2 (0,7-2,05)	-0,24% (-0,96% a 0,5%)	-421 (201 a -104)	10%
Trast. del sistema inmunitario	3/2015 (0,15%)	1/1997 (0,05%)	2,97 (0,31-28,56)	-0,1% (-0,35% a 0,19%)	-1012 (521 a -284)	17%
Infecciones e infestaciones	258/2015 (12,8%)	220/1997 (11,02%)	1,16 (0,98-1,38)	-1,79% (-3,79% a 0,22%)	-56 (455 a -26)	42%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del proceso	111/2015 (5,51%)	111/1997 (5,56%)	0,99 (0,77-1,28)	0,05% (-1,38% a 1,47%)	2014 (68 a -73)	3%
Pruebas bioquímicas o serológicas de laboratorio	30/2015 (1,49%)	29/1997 (1,45%)	1,03 (0,62-1,7)	-0,04% (-0,8% a 0,73%)	-2728 (137 a -124)	3%
Trast. del metabolismo y nutrición	27/2015 (1,34%)	27/1997 (1,35%)	0,99 (0,58-1,68)	0,01% (-0,73% a 0,75%)	8280 (134 a -138)	3%
Trast. musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	37/2015 (1,84%)	24/1997 (1,2%)	1,53 (0,92-2,54)	-0,63% (-1,4% a 0,15%)	-158 (646 a -71)	38%
Neoplasias benignas o malignas	144/2015 (7,15%)	133/1997 (6,66%)	1,07 (0,85-1,35)	-0,49% (-2,06% a 1,09%)	-206 (92 a -49)	9%
Trast. del sistema nervioso	69/2015 (3,42%)	77/1997 (3,86%)	0,89 (0,65-1,22)	0,43% (-0,74% a 1,6%)	232 (63 a -134)	11%
Trast. psiquiátricos	12/2015 (0,6%)	19/1997 (0,95%)	0,63 (0,3-1,29)	0,36% (-0,23% a 0,91%)	281 (109 a -431)	25%
Trast. renales y urinarios	49/2015 (2,43%)	45/1997 (2,25%)	1,08 (0,72-1,61)	-0,18% (-1,13% a 0,78%)	-561 (129 a -89)	6%
Trast. del sistema reproductivo y mama	8/2015 (0,4%)	1/1997 (0,05%)	7,93 (0,99-63,33)	-0,35% (-0,65% a 0,04%)	-288 (2517 a -154)	64%
Trast. respiratorios, torácicos y mediastínicos	84/2015 (4,17%)	86/1997 (4,31%)	0,97 (0,72-1,3)	0,14% (-1,12% a 1,39%)	726 (72 a -89)	4%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	27/2015 (1,34%)	40/1997 (2%)	0,67 (0,41-1,09)	0,66% (-0,16% a 1,46%)	151 (68 a -613)	37%
Trast. vasculares	44/2015 (2,18%)	47/1997 (2,35%)	0,93 (0,62-1,39)	0,17% (-0,77% a 1,11%)	589 (90 a -130)	6%

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 42 meses por cada 100 tratados con:	
Apixabán	Aspirina

40	40
----	----

1	1
8	8
0,3	0,3
0,1	0,1
0,2	0,2
3	3
7	7
1	1
0,1	0,1
12	12
6	6
1	1
1	1
2	2
7	7
4	4
1	1
2	2
0,2	0,2
4	4
2	2
2	2

(*) 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: EA: efectos adversos; 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.