

# RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

## Estudio ACCORD: Efectos del descenso intensivo de la glucosa en diabetes tipo 2.

20080612-ECA ACCORD 3,5y, Intens vs Conv, +Mort +MortCV -IAM, pac DM2 10y

Gerstein HC, Miller ME, Byington RP on behalf of the ACCORD Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.

**Abreviaturas:** AAR: aumento absoluto del riesgo; ARR: aumento relativo del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular (ictus); CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; ECA: estudio controlado y aleatorizado (ej. ensayo clínico); FR: factor de riesgo; Hb1Ac: hemoglobina glicosilada; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; HR: hazard ratio; HTA: hipertensión arterial; LSN: límite superior de la normalidad; MACE: eventos CV mayores; Mort: mortalidad (por todas las causas); NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; NYHA: New York Heart Association, RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

**NOTA:** Los beneficios y riesgos los calculamos por “riesgos acumulados” salvo que indiquemos otra modalidad. Los intervalos los calculamos para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la web [evalmed.es](http://evalmed.es), pestaña HERRAMIENTAS.

## I. INTRODUCCIÓN.

Los estudios epidemiológicos en fechas previas al 2001 mostraban que los pacientes con DM2 tienen **más elevados los riesgos** graves de: a) muerte prematura; b) enfermedad cardiovascular (incluidas amputaciones por causa macrovascular, y ceguera e insuficiencia renal por causas microvasculares); c) fracturas; d) fragilidad; e) depresión; y e) deterioro cognitivo. Los estudios epidemiológicos también mostraban una asociación entre el nivel de glucemia (medido en Glucemia basal en ayunas o en Hb1Ac) y las muertes y eventos cardiovasculares, **sugiriendo que (una vez ajustados por otros factores de riesgo) si aumenta el 1% la Hb1Ac, entonces hay un aumento relativo del riesgo (ARR) del 12-14% de muerte, un 18% de enfermedad CV y un 37% de enfermedad microvascular de retinopatía o insuficiencia renal.**

Esa asociación entre Hb1Ac y el riesgo de muerte y riesgo CV sugería que una intervención para disminuir los niveles de Hb1Ac, hasta ser “canónicamente normales”, quizá podría reducir esos riesgos, y en ese sentido existían algunos ECA que apoyaban los resultados esperados, pero otros no, si bien tales ECA carecían de potencia estadística y no habían sido diseñados para eventos CV.

## II. LO PROYECTADO.

### A) OBJETIVO.

El grupo ACCORD se preguntó “*si llevar la Hb1Ac a <6% frente a 7-7,9% en pacientes con DM2 de edad mediana y enfermedad CV establecida o FRCV, podría disminuir los eventos CV*”. Se trataba de comparar el control intensivo de la glucemia frente al control convencional.

**Duración programada:** Aunque el estudio cita imprecisamente 5,6 años, nosotros consideramos que la duración programada fue 4,91 años, pues el artículo dice que se paró a los 3,5 años, añadiendo que eran 17 meses (=1,41 años) antes de lo programado. [Con los 4,91 años calculamos el tamaño de la muestra.]

En realidad el objetivo del ACCORD, que aparece en el “Diseño y métodos”<sup>1</sup>, era hacer un control intensivo de los 3 FRCV: Hb1Ac, Colesterol y Presión sanguínea. Por esta razón se trataba de un diseño **doblo de 2 x 2 factorial**. El primer 2 x 2 factorial consiste en aleatorizar los dos tratamientos anti-HTA (intensivo y convencional) sobre los dos tratamientos hipoglucemiantes (intensivo y convencional), dando lugar a 4 casillas. El segundo 2 x 2 factorial

<sup>1</sup> Buse JB, Bigger JT, Byington RP on behalf of ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. Am J Cardiol. 2007 Jun 18;99(12A):21i-33i.

se hace igualmente con los dos tratamientos hipolipemiantes (intensivo y convencional). Este último consistía en que los 5.518, tomaban simvastatina para buen control del col-LDL, y se les asignó aleatoriamente a un subgrupo de terapia con fenofibrato como reductor del tenor de triglicéridos, frente a un subgrupo con placebo.

Diseño doble 2 x 2 factorial					
Estudio ACCORD	Estudio Presión Sanguínea		Estudio Colesterol		Total
	120 mm Hg	140 mm Hg	Grupo A	Grupo B	
Control intensivo Glu	1178	1193	1383	1374	5128
Control convencional Glu	1184	1178	1370	1391	5123
<b>Subtotal</b>	<b>2362</b>	<b>2371</b>	<b>2753</b>	<b>2765</b>	
<b>Total</b>	<b>4733</b>		<b>5518</b>		<b>10251</b>

## B) TIPO DE ESTUDIO.

ECA (controlado con terapia convencional), multicéntrico (77 sitios USA y Canadá).

Nivel de significación 5% (2 colas), y potencia 89%, para detectar 15% de reducción relativa del riesgo (RRR) de la variable principal [**MortCV, IAM o ACV**], esperando una incidencia en el grupo de control de 2,9%/año (para un tiempo de seguimiento de 4,91 años, cuyo total sería 14,29%). Las diferencias de supervivencia se hicieron mediante análisis de Kaplan Meier, y las diferencias ente ambas curvas de supervivencia se calculan mediante test log-rank. El HR y sus IC 95% se calculan mediante el modelo de Cox.

Las diferencias en el inicio (baseline) se analizaron mediante chi cuadrado de Pearson y los eventos de las variables de seguridad por el test exacto de Fisher<sup>2</sup>.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra	
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos	

RR = RAi / RAc => RAi = RR x RAc	
si se espera un RAc = 2,90%	durante 4,91 años => que se espera un RAc = 14,24%
y se espera un RR = 0,85	
entonces RAi = RAc x RR = 12,10%	

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	14,24%	qA	0,858
% RA intervención	12,10%	qB	0,879
pM (=proporción Media)	0,132	qM	0,868
Para un error alfa	5%	=> z α/2 =	1,960
Para un error beta	11%	=> z β =	1,227
Numerador	2,32		
Denominador	0,00		
n (cada grupo) =	5.091		
2n (total) =	10.182		

Años = 3,5 + 1,41 = 4,91 años

Riesgo esperado en el grupo de control = 2,9%/año \* 4,91 años = 14,24%  
 Riesgo esperado en el grupo de intervención = 14,24% \* 85% = 12,08%

Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?	
725	Nº eventos esperados en el grupo control = 14,24% * 5.091
616	Nº eventos esperados en el grupo intervención = 12,10% * 5.091
<b>1.340</b>	<b>Suma de los eventos</b>

Significación estadística = 5%

Si potencia estadística = 89% => error beta = 100% - 89% = 11%

Si espero pérdidas del 0,0% => Total = 5.091 por grupo

## C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

<sup>2</sup> Tiene la misma utilidad que la por chi cuadrado y sustituye a esa prueba si los casos esperados son menores de 5, pero también se aplica si son mayores de 5. Es una iteración de sucesivas combinaciones, que también puede hacerse a mano en una hoja de cálculo (que puede mostrarse a cualquier aspirante), aunque pueden utilizarse más cómodamente instrumentos *on line*, como por ejemplo éste: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>

**1º Criterios de inclusión:** DM2 con Hb1Ac  $\geq 7,5\%$  y alguna de las siguientes posibilidades relacionadas con el riesgo CV:

- 1) 40-79 años, con enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria CV); ó
- 2) 55-79 años, con:

a) evidencia anatómica y significativa de arteriosclerosis, albuminuria, hipertrofia del ventrículo izquierdo; o  
b) tener al menos dos FRCV de entre dislipemia, HTA, tabaco u obesidad.

**2º Criterios de exclusión:** a) frecuente o reciente hipoglucemia severa, b) no desear automonitorización de glucemia en casa; c) no desear inyectarse insulina; d) IMC  $> 45 \text{ kg/m}^2$ ; e) creatinina sérica  $> 1,5 \text{ mg/dl}$ ; o f) otra enfermedad grave.

#### **D) VARIABLES QUE SE VAN A MEDIR.**

**1º Variable principal:** Tiempo hasta el primer evento de la variable combinada [**MortCV, IAM o ACV**].

**2º Variables secundarias:** Las tres que integran la variable principal y la insuficiencia cardíaca congestiva fatal y no fatal. También registrará desagregadas las causas de muerte en los siguientes apartados: a) cualquiera; b) inesperada o presunta por enfermedad CV; c) IAM fatal; d) insuficiencia cardíaca congestiva fatal; e) proceso por enfermedad CV; f) proceso por enfermedad no CV; g) ACV fatal; h) arritmia fatal; i) otras causas CV; j) cáncer; k) otras causas no cáncer y no CV; y l) indeterminadas.

### **III. LO CONSEGUIDO.**

#### **A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.**

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, y se hizo en un diseño doble 2 x 2 factorial.

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** Sí.

**3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.**

a) **Grupo de intervención:** Control intensivo de la glucemia, para Hb1Ac  $< 6\%$ : 5.128 pacientes

b) **Grupo de control:** Control convencional de la glucemia, para Hb1Ac 7-7,9%: 5.123 pacientes.

**4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí. La edad media fue de 62,2 años (DE 6,8); Mujeres 38,5%; **Mediana de duración de la diabetes 10 años;** Eventos CV previos 35,2%; ICC previa 4,8%; Fumadores ahora 14%, exfumadores 44,2%, no fumadores 41,8%; Peso 93,5 kg (DE 18,7); IMC  $32,2 \text{ kg/m}^2$  (DE 5,5); Presión sanguínea 136,4 / 74,9 mm Hg. **MEDICACIONES:** Insulina 34,9%; Metformina 59,8%; Sulfonilureas 50%; Glitazonas 19,3%; Antihipertensivos 85,5%; Aspirina 54,4%; Estatinas 62%. **VARIABLES DE LABORATORIO:** **Media Hb1Ac 8,3% (DE 1,1);** Glucemia ayunas 175 mg/dl (DE 56); Colesterol 183 mg/dl (DE 42); LDL 104,9 mg/dl (DE 34); HDL varones 38,6 mg/dl (DE 9,6); HDL mujeres 47 mg/dl (DE 12,6); TG 155 mg/dl; Potasio 4,5 mg/dl (DE 0,55); Creatinina 0,9 mg/dl (DE 0,2).

**5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:** No, No (por exigencias del diseño). **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

A este tipo de diseño se le denomina PROBE (Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes).

#### **B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.**

### 1º Pauta de tratamientos y cuidados:

**Los del grupo de intervención** recibieron instrucciones, automonitorización y uno o más de los siguientes medicamentos: metformina, secretagogos (de los que destacan por su elevada proporción glimepirida y repaglinida), glitazonas (de las que destaca **rosiglitazona**<sup>3</sup> por su elevada proporción), inhibidores de la alfa glucosidasa, incretinas (de las que destaca por su elevada proporción exenatida), cualquier tipo de insulina. Acudieron a 1 visita mensual durante los cuatro primeros meses, y luego 1 visita bimestral con una llamada telefónica en la mitad del bimestre, hasta lograr Hb1Ac <6%, y las posteriores sólo para mantenerse en esos niveles. La medicación se subía de dosis o se añadía nueva medicación si el paciente tenía Hb1Ac ≥ 6 o si más de la mitad de las glucemias preprandiales eran superiores a 100 mg/dl o las glucemias postprandiales eran superiores a 140 mg/dl.

**Los del grupo de control** recibieron las mismas instrucciones y automonitorización que el grupo de intervención, pero en este grupo la medicación era menor en dosis y unidades que en aquél. Acudieron a 1 visita cada 4 meses.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** 3,5 años.

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** Sí, se paró a los 3,5 años (17 meses antes de lo previsto) por una mortalidad significativamente mayor en el grupo de intervención que en el control.

### 4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

1) **Abandonos de tratamiento:** fueron similares, 336/5258 (6,55%) en control intensivo frente a 322/5123 (6,29%) en control convencional<sup>4</sup>,  $p = 0,581$ .

2) **Pérdidas de seguimiento:** fueron similares, 26/5258 (0,51%) en control intensivo frente a 24/5123 (0,47%) en control convencional,  $p = 0,779$ .

**5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Por intención de tratar.

## C) RESULTADOS.

**1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:** Los mostramos al final en la **tabla 1**.

**2º Efectos adversos:** Reflejamos los resultados informados en 24 semanas en la **tabla 2**.

**3º Variables intermedias y/o de laboratorio:** Las reflejamos en la **tabla 3**.

**4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?:** Dado el resultado negativo, puede prescindirse del mismo, salvo para explorar análisis de subgrupos.

## IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA

**A) CONFLICTOS DE INTERESES:** El National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) patrocinó el estudio.

### B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta PICO clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?: **Sí**.

¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **Sí (fue un elaborado diseño doble 2 x 2 factorial)**.

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: **Sí**.

¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: **Sí**.

<sup>3</sup> Con rosiglitazona fue tratado el 91% del grupo control intensivo frente al 51% del grupo control convencional.

<sup>4</sup> Datos que aparecen en el Supplementary appendix.

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: **No, No (por exigencias del diseño)**. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí**. (se trata de un diseño PROBE).  
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **No, pues se detuvo antes de lo previsto por el Comité de Seguridad**.  
¿Se contabilizaron los abandonos? **Sí**. ¿Y las pérdidas?: **Sí**.  
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? **Sí**.

Sistema GRADE: Referido a la **Mortalidad añadida** estimamos que la calidad de la evidencia es MODERADA. Justificamos la rebaja por la parada prematura, pues no creemos que haya que rebajar más la variable Mortalidad, pues el resultado no se ve afectado por el del diseño PROBE (no cegado para los pacientes y los médicos que hacían el seguimiento).

## **V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).**

El ACCORD muestra una pronta y significativa reducción de la Hb1Ac con el control intensivo de la glucemia, y sin embargo con un balance de beneficios y riesgos desfavorable, pues la reducción de los IAM es superada por el aumento de la Mortalidad total, Mortalidad CV y la incidencia de hipoglucemias graves y moderadas (que precisan asistencia médica).

## **VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.**

Si este ECA fuera el universo de conocimientos de esta condición, **para pacientes de 62 años (DE 7) con DM2 10 años establecida y con enfermedad CV o al menos otro FRCV adicional**, haríamos una **recomendación fuerte en contra** del control intensivo de la glucemia frente al control convencional.

Justificación:

**A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:** Los riesgos añadidos<sup>5</sup> asociados al control intensivo: mortalidad CV y mortalidad total, hipoglucemia grave y moderada y aumento de peso en obesos, no son compensados por el beneficio en IAM a favor del control intensivo.

**B) INCONVENIENTES:** Más visitas al médico con el control intensivo, más automonitorización y más medicación.

**C) COSTES:** No disponemos de datos, pero los costes son superiores con el control intensivo.

## **VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?**

**1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?:** No exactamente, porque los pacientes del estudio ACCORD son de USA y Canadá, los cuales podrían sufrir más eventos CV que los españoles para una misma puntuación de la escala de Framingham. A pesar de la posible distancia, no existe ningún estudio con resultados en salud cuyos pacientes se parezcan más a los españoles que los del estudio ACCORD.

**2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes que yo atiendo?:** Sí.

**3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?:** No.

---

<sup>5</sup> Además, recuérdese que sentimos más aversión por añadir una muerte “asociada a inseguridad de la intervención (maleficencia)” que por no poder evitar una muerte “asociada a la ineficacia de la intervención (no beneficencia)”.

**20110303-Ext ECA ACCORD 3,5-5y, intensiva Hb1Ac vs convenc, +MortCV -IAM, pac DM2 establec. AccordGroup**

[The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group \(ACCORD\). Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. N Engl J Med 2011;364:818-28.](#)

Después de parar el ensayo ACCORD a los 3,5 años, por la mayor mortalidad en el grupo de intervención, los investigadores decidieron observar a los dos grupos, estando ya ambos grupos en el control convencional de la glucemia.

Se trata de un estudio observacional de seguimiento, y los autores concluyen que esos 1,5 años suplementarios de seguimiento confirma los hallazgos del ACCORD original, es decir más mortalidad y menos IAM en el grupo de control intensivo de la glucemia frente al grupo de control convencional.

<b>Tabla 1: Paciente de 62 años (DE 7) con DM2 10 años establecida y con enfermedad CV o al menos otro FRCV adicional.</b>						
Estudio ACCORD (10y DM2), Seguimiento 3,5 años	Control Intensivo; nº eventos (%)	Control Convencional; nº eventos (%)	Cálculo por incidencias acumuladas EN 3,5 AÑOS			
	n = 5.128	n = 5.123	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 3,5 años	NNT (IC 95%) en 3,5 años	Potencia
<b>VARIABLE PRIMARIA</b>						
[Mort CV, IAM o ACV]	352/5128 (6,86%)	371/5123 (7,24%)	0,95 (0,82-1,09)	0,38% (-0,62% a 1,37%)	265 (73 a -162)	11,25%
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>						
Muerte por cualquier causa	257/5128 (5,01%)	253/5123 (4,94%)	1,01 (0,86-1,2)	-0,07% (-0,92% a 0,77%)	-1366 (130 a -109)	3,68%
Muerte por causa CV	135/5128 (2,63%)	94/5123 (1,83%)	1,43 (1,11-1,86)	-0,8% (-1,37% a -0,22%)	-125 (-459 a -73)	78,03%
IAM no fatal	186/5128 (3,63%)	235/5123 (4,59%)	0,79 (0,65-0,95)	0,96% (0,19% a 1,73%)	104 (58 a 535)	68,78%
ACV no fatal	352/5128 (6,86%)	371/5123 (7,24%)	0,95 (0,82-1,09)	0,38% (-0,62% a 1,37%)	265 (73 a -162)	11,25%
Insuf Card Congest fatal y no fatal	152/5128 (2,96%)	124/5123 (2,42%)	1,22 (0,97-1,55)	-0,54% (-1,17% a 0,09%)	-184 (1127 a -85)	39,77%
<b>EFFECTOS ADVERSOS DESPUÉS DE LA ALEATORIZACIÓN</b>						
Hipoglucemia que requiere asist. médica	538/5128 (10,49%)	179/5123 (3,49%)	3,00 (2,55-3,54)	-7,00% (-7,97% a -6,01%)	-14 (-17 a -13)	100%
Hipoglucemia que requiere alguna asist.	830/5128 (16,19%)	261/5123 (5,09%)	3,18 (2,78-3,63)	-11,09% (-12,26% a -9,91%)	-9 (-10 a -8)	100%
<b>VARIABLES INTERMEDIAS DE LABORATORIO</b>						
Accidente conduciendo vehículos	9/5033 (0,18%)	14/5036 (0,28%)	0,64 (0,28-1,48)	0,1% (-0,11% a 0,3%)	1008 (339 a -933)	17,94%
Algún evento grave no por hipoglucemia	113/5128 (2,2%)	82/5123 (1,6%)	1,38 (1,04-1,82)	-0,6% (-1,13% a -0,07%)	-166 (-1515 a -88)	60,84%
Retención de líquidos	3541/5053 (70,08%)	3378/5054 (66,84%)	1,05 (1,02-1,08)	-3,24% (-5,05% a -1,43%)	-31 (-70 a -20)	93,87%
<b>VARIABLES INTERMEDIAS DE LABORATORIO</b>						
Ganan >10 Kg peso desde el inicio	1399/5036 (27,78%)	713/5042 (14,14%)	1,96 (1,81-2,13)	-13,64% (-15,21% a -12,08%)	-7 (-8 a -7)	100%
GPT > 3 LSN	51/5065 (1,01%)	77/5061 (1,52%)	0,66 (0,47-0,94)	0,51% (0,07% a 0,95%)	194 (105 a 1461)	63,97%

**Tabla 2: Porcentaje de eventos adversos promediados en 24 semanas, estudio ACCORD.**

	nº eventos (%); Control intensivo	nº eventos (%); Control convencional	Valor de p para la diferencia
	n = 5.128	n = 5.123	
Hipoglucemia que requiere asist. médica	1,27%	0,42%	0,000
Hipoglucemia que requiere alguna asist.	1,97%	0,62%	0,000
Insuf Card Congest fatal y no fatal	0,36%	0,29%	0,534
Accidente conduciendo vehículos	0,02%	0,03%	0,311
Algún evento grave no por hipoglucemia	0,27%	0,19%	0,398
Retención de líquidos	8,51%	8,01%	0,358
Ganan >10 Kg peso desde el inicio	3,37%	1,69%	0,000

**Tabla 3: Más variables intermedias, estudio ACCORD.**

	Control Intensivo	Control Convencional
Hb1Ac en el inicio; Mediana	8,10%	8,10%
Hb1Ac a los 3,5 años; Mediana (IQR)	6,4% (6,1%-7,0)	7,5% (7,1%-8,0%)
Diferencia entre el inicio y el final	1,7%	0,6%
Peso Kg en el inicio	93,5 +- 18,7	93,6 +- 18,7
Peso Kg a los 3 años	97	94
Diferencia entre el inicio y el final	3,5	0,4