

# RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

## Estudio AFCAPS: Prevención primaria de eventos coronarios agudos con lovastatina en hombres y mujeres con niveles medios de colesterol.

Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, et al. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels (AFCAPS). JAMA 1998 May 27;279:1615-22

**Abreviaturas:** **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **EA:** efectos adversos; **Col:** colesterol **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **ICC:** insuficiencia cardíaca congestiva; **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 del riesgo relativo.

**NOTA:** Hemos calculado los beneficios y riesgos añadidos por riesgos acumulados, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la Web [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_dicot.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls)

## I. INTRODUCCIÓN.

Hasta estas fechas no estaba claro si los beneficios de la reducción de LDL con pravastatina para de prevención cardiovascular en varones sin enfermedad coronaria, era extensible a mujeres y personas mayores. Esto es lo que el AFCAPS pretendía averiguar con lovastatina, pero con particularidad adicional de investigarlo en personas con niveles medios de colesterol. Esto se basaba en que: a) un 40% de la cohorte Framingham de 16 años de seguimiento que desarrolló IAM tenía niveles medios de colesterol; y b) de los varones analizados en el seguimiento del Multiple Risk Factor Intervention Trial, un 69% de las muertes por enfermedad coronaria en los primeros 6 años de seguimiento ocurrieron en sujetos con valores de Col 182-264 mg/dl.

## II. LO PROYECTADO.

**A) OBJETIVO.** (Expresando en forma PICO, Población, Intervención. Comparador y Outcomes o Resultados buscados, con la duración del estudio en los que se espera que se desarrollen).

Determinar la utilidad de lovastatina frente a placebo para la prevención de eventos agudos coronarios mayores en varones y mujeres DE DOS DISTRITOS DE TEXAS sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínicamente evidente, con niveles medios de colesterol total y LDL, y de HDL por debajo de la media.

**Duración programada:** Programado 5 años.

**B) TIPO DE ESTUDIO.** (Expresando: a) diseño; y b) metodología estadística y justificación de la misma).

ECA (controlado con placebo), doble ciego, multicéntrico.

Nivel de significación 5% (2 colas), potencia 90% a 97% para detectar 30% a 35% de reducción de la variable principal [**Mortalidad cardíaca súbita, IAM, o Angina inestable**]<sup>1</sup>, hasta que se produjeran 320 primeros eventos de la variable principal o 5 años desde que el último participante fuera aleatorizado (cualquiera que ocurriera más tarde). Pero se analizarían los

<sup>1</sup> Aunque no informan el % de riesgo basal de la variable principal, colegimos que esperaban un 6% en 5 años. Colegimos que su hipótesis era reducir el riesgo basal del 6% hasta el 4,2% con lovastatina; es decir en un 30%. Con error alfa 5% y potencia estadística 90%, la muestra mínima es de 3.140 pacientes en cada grupo. Así esperarían 188 eventos en el grupo de placebo (porque 6% de 3.140 pacientes = 188), y 132 eventos en el grupo de lovastatina (porque 4,2% de 3.140 pacientes = 132). Sumando ambas cantidades, 188 + 132 = 320 eventos. Al alcanzarse los 320 eventos se pararía el estudio.

datos por si alcanzaban significación estadística tras los primeros 120 eventos (pero con  $\alpha=0,003$ ), 240 (con  $\alpha=0,016$ ) y 320 (con  $\alpha=0,044$ ).

Las diferencias de supervivencia las hicieron los autores mediante análisis de Kaplan-Meier, y las diferencias entre ambas curvas de supervivencia mediante test log-rank. Calcularon el HR y sus IC 95% mediante el modelo de Cox, lo que les permitió hacer análisis de subgrupos.

Estimaron las diferencias en el nivel de lípidos mediante análisis de la varianza, incluyendo como covariables: tratamiento, centro de estudio y sexo.

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/año =	1,20%	durante	5,0 años => que se espera un RAc = 6,00%
y se espera un RR =	0,70		
entonces RAi = RAc x RR =	4,20%		
<b>CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES</b>			
% RA control	6,00%	qA	0,940
% RA intervención	4,20%	qB	0,958
pM (=proporción Media)	0,051	qM	0,949
Para un error alfa	5%	=> z $\alpha/2$ =	1,960
Para un error beta	10%	=> z $\beta$ =	1,282
Numerador	1,017		
Denominador	0,000		
n (cada grupo) =	3.140		
2n (total) =	6.280		
Significación estadística = 5%		Si potencia estadística = 90% => error beta = 100% - 90% = 10%	

  

Seguimiento proyectado 5 años	
Riesgo esperado en el grupo de control = 1,2%/año x 5 años = 6,00%	
Riesgo esperado en el grupo de intervención = RAi= RAc x RR = 6,0% x 0,7 = 4,2%	
<b>Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?</b>	
188	Nº eventos esperados en el grupo control = 6,0% x 3140
132	Nº eventos esperados en el grupo control = 4,2% x 3140
320	Suma de los eventos

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

**1º Elegibles:** Pacientes de dos distritos de TEXAS.

**2º Criterios de inclusión:** Hombres de 45-73 años y mujeres postmenopáusicas de 55-73 años que no hubieran tenido historia ni signos o síntomas de IAM, angina, claudicación, ACV o AIT, con Col total 180-264 mg/dl, LDL 130-190 mg/dl, HDL  $\leq$  45 mg/dl en varones y  $\leq$  47 mg/dl en mujeres en las dos semanas previas a la aleatorización, no pudiendo tener más del 15% de variación en el LDL. Los sujetos con LDL 125-129 fueron incluidos cuando la ratio Col total / HDL  $>6$ .

**A continuación, un período de rodaje de 12 semanas** con una dieta (según el American Heart Association Step I), y posteriormente 2 semanas con placebo.

**3º Criterios de exclusión:** Hipertensión no controlada, hiperlipidemia secundaria, DM 1 ó 2 con insulina, o Hb1Ac  $> 10\%$ , (20% superior al "límite normal"), o un peso superior en un 50% al que corresponde por la altura, según las tablas de Metropolitan Life Insurance de 1983.

### D) VARIABLES DE MEDIDA BUSCADAS POR LOS INVESTIGADORES.

**1ª Variable primaria** Tiempo hasta el primer evento de **Eventos Coronarios Mayores [Mortalidad cardíaca súbita, IAM o Angina inestable]**.

**2ª Variables secundarias:** Tiempo hasta el primer evento de: 1) procedimientos de revascularización coronaria fatal o no fatal; 2) angina inestable; 3) IAM fatal o no fatal; 4) eventos cardiovasculares fatales o no fatales; 5) eventos coronarios fatales o no fatales; 6) Muerte CV; y 7) Muerte coronaria.

**3ª Variables terciarias:** a) Muerte por cualquier causa y Muerte no CV (violentas y por cáncer); y b) efectos adversos.

### III. LO CONSEGUIDO.

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

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, pero no explica qué procedimiento ha utilizado para garantizar la aleatorización (lo que significa que debemos bajar medio punto a la validez).

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** No lo informan.

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

**a) Grupo A de intervención: Lovastatina,** 3.304 pacientes (2805 hombres y 499 mujeres).

**b) Grupo B de control: Placebo,** 3.301 pacientes (2803 hombres y 498 mujeres).

**4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí. Descritos en el orden intervención vs control, resumidamente fueron: Edad media 58,2 años (DE 7), Edad mujeres 62 años (DE 5) vs 63 (DE 5),  $p= 0,0016$ ; IMC 27 Kg/m<sup>2</sup>; Presión sanguínea: 138/78 mmHg; "Hipertensos 22%"; DM2 2-3%; Fumadores 12-13%; Consumidores de alcohol 47%; Consumidores de alcohol varones: 1366/2805 (48,7%) vs 1450/2803 (51,7%),  $p= 0,023$ ; Col total 221 mg/dl (DE 21); LDL 150 mg/dl (DE 17); HDL 36 mg/dl (DE 5) para mujeres, y 40 mg/dl (DE 5) para varones; TG 158 mg/dl (DE 76); Medicación concomitante similar en ambos grupos.

**5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:** Sí, sí. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

#### B) SEGUIMIENTO, ABADONOS Y PÉRDIDAS.

**1º Pauta de tratamientos y cuidados:**

Lovastatina 20 mg/día, aunque se tituló la lovastatina a 40 mg si LDL >110 mg/dl en la visita del tercer mes.

Con el placebo se obra de manera similar.

A todos los participantes sin distinción de grupo se les refuerza la modificación de otros factores de riesgo.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** Media de seguimiento 5,2 años (DE 0,9).

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** El Comité de Seguridad paró el estudio prematuramente por motivos de seguridad, cuando 267 participantes experimentaron un primer evento de la variable primaria, pues la  $p$  para la diferencia entre ambos grupos era menor a la que le correspondería en ese período de corte, según el valor de la  $p$  obtenido por la función de gasto (de la  $p$ ), como puede ser la de Lan y DeMets, o la de O'Brien-Fleming.

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

**Abandonos totales:** 969 (29,3%) vs 1220 (37%) respectivamente ( $p < 0,0001$ ), siendo más en el placebo por incidencia de enfermedad coronaria y porque sus médicos solicitaban que iniciaran "otra terapia para bajar el colesterol".

	LOVA	PLAC	Valor de $p$
<b>Población de inicio aleatorizada</b>	<b>3304</b>	<b>3301</b>	
Abandonos por EA	449 (13,6%)	455 (13,8%)	0,82
Abandonos de tratamiento totales	969 (29,3%)	1220 (37,0%)	< 0,001
<b>Completaron el estudio</b>	<b>2235 (67,6%)</b>	<b>2081 (63%)</b>	

**Pérdidas:** No las especifica bien, porque dice que, de los 3304+3301= 6605 pacientes en el inicio, al final se conoció el resultado de las variables en 6540 pacientes, pero no en los 65 restantes. De estos 65, se supo el estado vital (vivo o muerto) en 61, pero no en 4 de ellos. Esto

nos apunta a que la variable Mortalidad total está bien establecida<sup>2</sup>, pero no sabemos qué pasó en la variable principal (u otras no mortales) en 61 pacientes. Si los investigadores hubieran indicado si estos 61 pacientes estaban equilibrados (por ejemplo, mitad y mitad de pérdidas), podríamos colegir similitud, pero sin conocer esto no podemos concluir que uno pudo ser peor que el otro.

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

## C) RESULTADOS.

### 1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

Se adjunta la tabla al final para ver los resultados con más nitidez.

### 2º Efectos adversos.

a) **Efectos adversos graves** (amenaza de la vida, causante de muerte o discapacidad permanente, causante de una larga hospitalización, diagnóstico de algún cáncer): 1131 (34,2%) vs 1126 (34,1%), diferencias no significativas. En el grupo de lovastatina hubo 1 hepatitis y 1 Síndrome de Stevens-Johnson tras 9 meses de tratamiento, que se recuperaron al suspender la lovastatina.

b) Los casos de **Cáncer fatal y no fatal**: 252 (7,6%) vs 259 (7,9%), diferencia no significativa, RR 0,97 (0,81-1,15).

c) **Trastornos musculares (mialgia)**: 0,3% vs 0,3% que llevaron al abandono del tratamiento.

b) **Rabdomiólisis**: 1 vs 2.

c) **CPK >10 LSN**: 0,7% [lov 20], 0,6% [lov 40] y 0,6% [plac], diferencias no significativas.

d) **GOT (AST) >3 LSN**: 33 (1%) vs 34 (1%), diferencia no significativa.

e) **GPT (ALT) >3 LSN**: 110 (3,3%) vs 70 (2,1%), RR 1,57 (1,17-2,11); AAR 1,21% (0,41% a 1,99%); **NND 83 (50 a 244)**; potencia 85,48%.

### 3º Variables intermedias de laboratorio:

a) **Cambios en el nivel de los lípidos**: Los cambios para el grupo de lovastatina fueron Col total: -18%, LDL: -25%, HDL: +6%, TG: -15%, frente a no cambios en el grupo placebo. El comportamiento fue similar en varones y mujeres.

b) **Objetivo de LDL < 130 mg/dl**: 81% vs 12%. **Objetivo de LDL < 110 mg/dl**: 42% vs 3%.

**4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?** No cita el artículo si se hizo un análisis de sensibilidad imputando el evento al grupo de intervención en la variable primaria.

## IV. CONFLICTO DE INTERESES Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA.

### A) CONFLICTOS DE INTERESES.

El estudio estuvo financiado por Merck and Co.

Tres de los investigadores son empleados de Merck (Shaphiro, Beere, Langendorfer) y dos reciben pagos de Merck por consultoría y conferencias de parte (Stein, Gotto). No hay más intereses declarados.

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

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

¿Se efectuó una aleatorización correcta?: No lo informa.

<sup>2</sup> Recuérdese que para la variable Mortalidad total, este estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de lovastatina y el grupo de placebo.

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: No lo informa.  
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?: Sí, salvo la edad de las mujeres e ingesta de alcohol en varones.  
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para los pacientes y médicos que hacen el seguimiento? Sí, Sí. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.  
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.  
¿Se analizaron los abandonos del tratamiento de estudio y si estaban equilibrados?: Sí.  
¿Se analizaron las pérdidas y si estaban equilibradas? No están bien explicadas las pérdidas  
¿Se hacen los cálculos por “intención de tratar (ITT)”?: Sí.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja de la calidad porque: 1) No especifican claramente mediante qué procedimiento hicieron la aleatorización (¿moneda, ordenador?). 2) Tampoco garantizan si los médicos reclutadores conocían la secuencia de aleatorización. 3) No especifican las pérdidas; es decir a qué grupo pertenecen los 61 pacientes de los que, a pesar de conocerse su estado vital, se desconoce el resultado de las variables no mortales. En este caso es importante conocer cómo se distribuyeron las pérdidas porque un análisis de sensibilidad con estos 61 pacientes puede cambiar el resultado del estudio.

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

El IAM se asocia con múltiples causas y múltiples factores de riesgo. Los factores de riesgo (como por ejemplo el colesterol elevado) no son suficientes ni necesarios para que se presente la enfermedad. Los factores de riesgo son asociaciones estadísticas (se asocian a una mayor probabilidad de enfermar).

En este estudio, los resultados fueron los siguientes:

**A) NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (RESULTADOS EN SALUD) EN:** 1) **Mortalidad total**; 2) **Mortalidad CV**; 3) **Eventos CV fatales**; 4) **Eventos coronarios fatales**.

### B) BENEFICIOS (RESULTADOS EN SALUD).

1. **[Mort causa cardíaca, IAM o Angina inestable]**, pues hubo 116 (3,5%) primeros eventos en el grupo de lovastatina frente a 183 (5,5%) en el grupo placebo; RR 0,63 (0,5-0,8); RAR 2,03% (1,02% a 3,03%); **NNT 49 (33 a 98) en 5,2 años**, que estimamos de magnitud de efecto moderada a baja<sup>3</sup>, y potencia resultante 97,80%. Un análisis de las variables individuales nos revela que a ello contribuyen el IAM y la Angina inestable (ambos con una relevancia clínica baja en términos de NNT), pero no la Mortalidad.

2. Efectivamente, para la variable **IAM fatal y no fatal**, los eventos fueron: 57 (1,7%) en el grupo de lovastatina frente a 95 (2,9%) en el grupo placebo; RR 0,6 (0,43-0,83), RAR 1,15% (0,41% a 1,87%); **NNT 87 (53 a 242) en 5,2 años**, y potencia resultante 87,79%. Por su parte, para la variable **Angina inestable**, los eventos fueron: 60 (1,8%) en el grupo de lovastatina frente a 87 (2,6%) en el grupo placebo; RR 0,69 (0,5-0,95); RAR 0,82% (0,09% a 1,53%); **NNT 122 (65 a 1066) en 5,2 años** (que estimamos de magnitud de efecto muy baja), y potencia resultante 61,72%.

3. Fueron estadísticamente significativos los beneficios para las variables: a) **Revascularizaciones**; b) **Eventos CV totales**; y c) **Eventos coronarios totales**. Estimamos que en los tres casos estimamos una magnitud de efecto baja. Sin embargo, no fueron estadísticamente significativas las diferencias

**ANÁLISIS DE SUBGRUPOS:** En lugar de utilizar el análisis de subgrupos que los autores hacen en la Figura 4 y los comentarios que versan justo debajo, nosotros hemos hecho los cálculos de los datos disponibles, comprobando que los resultados de la variable principal son consistentes en los análisis de subtipos por: a) fumadores sí vs no; b) hipertensión sí vs no; y c) en tratamiento

<sup>3</sup> El NNT por año es 254 (188 a 469), siendo además una variable compuesta de 3 individuales.

antidiabético sí vs no. Al mismo tiempo no encontramos diferencia estadísticamente significativa en los subgrupos de mujeres. No disponemos de datos para calcular en ancianos sí vs no.

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Nos referimos a los pacientes de TEXAS, porque el perfil de riesgo CV de individuos españoles en prevención primaria podría no está representado en el AFCAPS.

Si este fuera el universo de ensayos clínicos de esta especie, **para Pacientes de TEXAS sin eventos CV, de 58 años (DE 7), con Col total 220 mg/dl, LDL 150 mg/dl y HDL 40 mg/dl si varones y 36 mg/dl si mujeres**, la aplicación de la validez de los resultados, seguido de su magnitud y precisión, hacemos una **Recomendación débil a favor**<sup>4</sup> para la utilización de lovastatina 20 mg/día, porque hay un balance positivo de beneficios y riesgos, pero de pequeña magnitud, que pueden justificar los inconvenientes y los costes.

Justificación:

### A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS.

Lovastatina no ha mostrado ningún beneficio en la **Mortalidad total** ni en cualquiera de sus subgrupos (**CV, no CV, por trauma**). Muestra un beneficio en **IAM fatal y no fatal y Revascularizaciones**, que estimamos de magnitud de efecto baja. El beneficio en **Angina inestable** es de magnitud de efecto muy baja, aparte de que el resultado no es concluyente.

En riesgos añadidos muestra un mayor porcentaje de pacientes con elevación de la **GPT >3LSN** (riesgo moderado). Son similares en **Cáncer fatal y no fatal, Trastornos musculares (mialgia), Rabdomiólisis, CPK >10 LSN y GOT (AST) >3 LSN**.

**B) INCONVENIENTES:** Etiquetado de enfermo, con disminución de su autonomía. Tener que tomar pastillas, asistir a las citas del médico y de los análisis clínicos, con entrada en el canal asistencial y exposición a los riesgos de sobrediagnóstico y sobretratamiento (prevención cuaternaria).

**C) COSTES:** El coste tratamiento día es de 0,12 euros (42,8 euros/año = 222,4 euros/5,2 años) con lovastatina genérico de 20 mg/día.

## 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 el AFCAPS se refiere a pacientes del TEXAS, y los pacientes mediterráneos tienen menos eventos CV para el mismo valor de riesgo en la escala de Framingham que los de USA. Las mujeres en el ensayo están infra-representadas, por lo que sus resultados deben tomarse para éstas con precaución.

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

**3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?:** Individualizaría el riesgo, porque sí podría estar justificado para algunos, pero no para otros. (recuérdese que hacemos una recomendación débil a favor).

---

<sup>4</sup> **Recomendación fuerte a favor** significa que el panel tiene un alto grado de confianza de que los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables. **Recomendación fuerte en contra:** el panel tiene un alto grado de confianza de que los efectos deseables de la intervención no superan a los no deseables. **Recomendación débil a favor** significa que el grado de confianza del panel es menor, pues probablemente los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables. **Recomendación débil en contra:** el grado de confianza del panel es menor, pues probablemente los efectos deseables de la intervención no superan a los no deseables.



**Tabla 1: Paciente sin eventos CV de 58 años (DE 7), con Col total 220 mg/dl, LDL 150 mg/dl y HDL 40 mg/dl si varones y 36 mg/dl si mujeres.**

AFCAPS, media de seguimiento 5,2 años	Nº eventos (%) Lovastatina; n= 3304	Nº eventos (%) Placebo; n= 3301	Medidas del efecto por incidencias acumuladas				
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 5,2 años	NNT (IC 95%) en 5,2 años	Potencia resultante	NNT (IC 95%) por año
[Mort causa cardíaca, IAM fatal+no fatal, Angina inestable]	116/3304 (3,51%)	183/3301 (5,54%)	0,63 (0,5-0,8)	2,03% (1,02% a 3,03%)	49 (33 a 98)	97,80%	256 (189 a 458)
<b>MORTALIDAD</b>							
Mortalidad total	80 (2,4%)	77 (2,3%)	1,04 (0,76-1,41)	-0,09% (-0,83% a 0,65%)	-1128 (153 a -120)	4,24%	-5864 (937 a -538)
Muertes CV	17 (0,5%)	25 (0,8%)	0,68 (0,37-1,26)	0,24% (-0,16% a 0,64%)	412 (157 a -609)	23,63%	2142 (1086 a -2685)
Muertes no CV	63 (1,9%)	52 (1,6%)	1,21 (0,84-1,74)	-0,33% (-0,97% a 0,31%)	-302 (320 a -103)	17,62%	-1569 (2077 a -445)
Muertes por trauma	1 (0,03%)	3 (0,1%)	0,33 (0,03-3,2)	0,06% (-0,12% a 0,21%)	1650 (468 a -854)	16,89%	8579 (5927 a -2601)
Revascularizaciones	106 (3,2%)	157 (4,8%)	0,67 (0,53-0,86)	1,55% (0,59% a 2,49%)	65 (40 a 168)	89,57%	336 (233 a 775)
Angina inestable	60 (1,8%)	87 (2,6%)	0,69 (0,5-0,95)	0,82% (0,09% a 1,53%)	122 (65 a 1066)	61,72%	634 (393 a 4286)
IAM fatal y no fatal	57 (1,7%)	95 (2,9%)	0,60 (0,43-0,83)	1,15% (0,41% a 1,87%)	87 (53 a 242)	87,79%	451 (319 a 1060)
Eventos CV fatal y no fatal	194 (5,9%)	255 (7,7%)	0,76 (0,63-0,91)	1,85% (0,63% a 3,07%)	54 (33 a 158)	84,91%	281 (184 a 751)
Eventos coronarios fatal y no	163 (4,9%)	215 (6,5%)	0,76 (0,62-0,92)	1,58% (0,45% a 2,7%)	63 (37 a 221)	78,94%	329 (211 a 1038)
Eventos CV fatal	17 (0,5%)	25 (0,8%)	0,68 (0,37-1,26)	0,24% (-0,16% a 0,64%)	412 (157 a -609)	23,63%	2142 (1086 a -2685)
Eventos coronarios fatal	11 (0,3%)	15 (0,5%)	0,73 (0,34-1,59)	0,12% (-0,21% a 0,44%)	823 (228 a -483)	12,07%	4281 (1726 a -1931)
<b>CÁNCER</b>							
Cáncer fatal y no fatal	252 (7,6%)	259 (7,8%)	0,97 (0,82-1,15)	0,22% (-1,07% a 1,51%)	457 (66 a -93)	5,19%	2375 (374 a -447)

**ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR** riesgo relativo.