

## RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

### Estudio GuidAge: Uso prolongado del extracto de ginkgo biloba para la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. 2012 Oct;11(10):851-9.

**Abreviaturas:** ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders): manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 4ª edición; EVA: escala visual analógica; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; MMSE (Mini Mental State Examination): mini examen del estado mental; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

**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.

Las quejas subjetivas de memoria en individuos de edad avanzada, especialmente si se las expresaron espontáneamente a un médico, se asocian con un incremento del riesgo de demencia, y se han relacionado con la atrofia cerebral y depósitos de beta-amiloide. Por lo tanto, algunos individuos que expresan tales quejas a sus médicos podrían encontrarse en una fase temprana del deterioro cognitivo leve, y por lo tanto podría ser una población diana para las intervenciones dirigidas a la prevención primaria y secundaria de la enfermedad de Alzheimer. Entre los diferentes manejos actuales, uno de los más usados es el ginkgo biloba<sup>1</sup>, pero sus beneficios y riesgos para la prevención de enfermedad de Alzheimer no se han evaluado mediante un ensayo clínico fuera de los Estados Unidos (donde se han efectuado dos). El presente estudio GuidAge pretende dar luz a esta duda.

### II. LO PROYECTADO.

#### A) OBJETIVO.

Evaluar la eficacia y seguridad en el retraso (o reducción) de la enfermedad de Alzheimer en pacientes mayores que se quejan a sus médicos de alteraciones en la memoria.

**Duración planificada:** 5 años.

#### B) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo. Nivel de significación estadística 5% y potencia estadística 20% para detectar un 25% de RRR desde un 13,8% de incidencia de enfermedad de Alzheimer esperados en el grupo control en 5 años. Con estos datos obtenemos un tamaño de muestra de 1400 pacientes por grupo.

Los autores hicieron las diferencias de supervivencia mediante análisis de Kaplan Meier, y las diferencias entre ambas curvas de supervivencia las analizaron mediante test log-rank para obtener la p. Calcularon el HR y sus IC 95% mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con el que practicaron además los análisis de subgrupos y estimaron la interacción entre variables.

Nosotros calculamos los beneficios y riesgos por "riesgos acumulados" salvo que indiquemos otra modalidad.

<sup>1</sup> La preparación estándar del extracto de la hoja del *Ginkgo* (EGb 761) contiene 24% de glucósidos flavonoides y 6% de lactonas de terpeno (ginkgólido A, ginkgólido B y bilobárido).

**Cálculo del tamaño necesario de la muestra**

CALCULO TAMAÑO MUESTRA PARA DIFERENCIAS DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	13,8%	qA	86,20%
% RA intervención	10,4%	qB	89,65%
pM (=proporción Media)	12,1%	qM	0,8792325
Para un error alfa	5%	=> z α/2 =	1,960
Para un error beta	20%	=> zβ =	0,842
numerador	1,667		
denominador	0,001190595		
n (cada grupo) =	1.400		
2n (total) =	2.800		

Seguimiento proyectado: 5 años  
Riesgo esperado en el grupo de control = 13,8%  
Riesgo esperado en el grupo de intervención = RAi = RAc x HR = 13,8% x 0,75 = 10,4%

Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?	
193	Nº eventos esperados en el grupo control = 20,5% x 3001
145	Nº eventos esperados en el grupo control = 16,9% x 3001
338	Suma de los eventos

Significación estadística = 5%  
Si potencia estadística = 80% => error beta = 100% - 80% = 20%

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

**1º Elegibles:** Personas  $\geq 70$  años de edad que consultan a su médico de atención primaria por quejas de memoria.

**2º Criterios de inclusión:** Tener un acompañante identificado, puntuación en el Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>2</sup>  $\geq 25$  puntos; escala de ansiedad de Covi (de 0 a 12 puntos)  $< 6$  puntos; y en la escala de depresión geriátrica (de 1 a 30 puntos)  $< 15$  puntos. El representante tenía que estar disponible para acompañar a los participantes a visitas al centro de memoria, o por lo menos ser capaz de ponerse en contacto por teléfono para ofrecer información sobre el participante de las actividades instrumentales de la vida diaria y de las evaluaciones de la clasificación clínica de la demencia (Clinical Dementia Rating: CDR<sup>3</sup>).

**3º Criterios de exclusión:** a) Trastorno mayor de la memoria (percentil  $< 10\%$  en el "Free and Cued Selective Reminding Test", FCSRT<sup>4</sup>); b) clasificación clínica de la demencia CDR  $> 0,5$ ; c) Diagnóstico de demencia (según criterios DSM IV y NINCDS-ADRDA<sup>5</sup>); d) Depresión mayor (criterios DSM IV); e) trastorno de ansiedad (criterios DSM IV).

### D) VARIABLES DE MEDIDA.

**1º Variable primaria:** Probable incidencia de enfermedad de Alzheimer en 5 años, según criterios DSM IV y NINCDS-ADRDA.

**2º Variable secundaria:** Incidencia de enfermedad de Alzheimer o demencia mixta

## III. LO CONSEGUIDO.

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

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, estratificado por centro, en bloques de cuatro, mediante una computadora.

**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:** Ginkgo biloba, 1419 pacientes.

<sup>2</sup> MMSE: Escala de 0 a 30 puntos, siendo la mejor valoración del estado mental la de 30 puntos. Se puntúa con 1 punto por cada respuesta correcta. Su distribución es: 10 puntos por orientación, 5 puntos por los ítems de atención, 8 puntos por los ítems de lenguaje y 1 punto por el ítem de viso-construcción. El valor de corte tradicional es de 24 puntos, sin embargo hay que tener en cuenta la población evaluada. Se utiliza también un corte de 26 que es lo que utiliza la mayoría de estudios internacionales. Entre 30 y 27 puntos: Sin Deterioro. Entre 26 y 25: Dudoso o Posible Deterioro. Entre 24 y 10: Demencia Leve a Moderada. Entre 9 y 6: Demencia Moderada a Severa. Menos de 6: Demencia Severa.

<sup>3</sup> CDR (Clinical Dementia Rating): clasificación clínica de la demencia. Sanos (CDR 0), Cuestionable (CDR 0,5), Leve (CDR 1), Moderada (CDR 2), Grave (CDR 3).

<sup>4</sup> Test de recuerdo selectivo libre y proporcionando claves.

<sup>5</sup> Los criterios NINCDS-ADRDA de Alzheimer fueron propuestos en 1984 por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* y la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ahora conocida como la Asociación de Alzheimer).

**b) Grupo de control:** Placebo, 1435 pacientes.

**4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí. Edad: 76.3 años (DE 4,4); Mujeres 66%; Nivel educativo: a) sin educación formal 13,5%, b) certificado de estudios primarios 37%, c) escuela secundaria sin diploma 24%, d) escuela secundaria con diploma (bachillerato) o mayor 25%; **HISTORIAL MÉDICO:** Hipertensión 55%; Diabetes 9%; Hipercolesterolemia 30%; Quejas al médico de pérdida de memoria desde hace 3,3 años (rango 1,9 a 5,2); EVA 58,4 sobre 100 en la memoria funcional; MMSE  $\geq$  27,6 (DE 1,9); Clasificación clínica de la demencia: a) CDR 0: 46, b) CDR 0,5: 54%, c) CDR  $>0,5$ :  $<1\%$ ; Escala de depresión geriátrica 6,6 puntos sobre 30; Escala de ansiedad de Covi: a) 0 puntos: 38%, b) 1 punto: 23%; c) 2 puntos: 16%; d) 3 puntos: 13%; e) 4 puntos: 7%; f) de 5 a 12 puntos: 2%; APOE  $\epsilon 4$ : 23,5%.

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

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

**1º Pauta de tratamientos y cuidados:** Dos veces al día una dosis de 120 mg de ginkgo biloba en el grupo de intervención y de un placebo similar en sabor y olor en el grupo control. No pueden utilizarse inhibidores de la colinesterasa a lo largo del estudio.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** Mediana 5 años (IQR 2,9 a 5,1).

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** No.

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

1. **Total de abandonos de tratamiento:** Fue similar entre ambos grupos pues hubo 248/2954 (8,4%) en el grupo de ginkgo biloba y 233/2972 (7,84%) en el grupo placebo ( $p=0,43$ ).

2. **Abandonos por problemas médicos:** No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 91/2954 (3,1%) en el grupo de grupo frente a los 106/2972 (3,6%) en el grupo placebo ( $p=0,29$ ).

3. **Pérdidas:** No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las 4/2954 (0,14%) en el grupo de ginkgo biloba y las 7/2972 (0,24%) en el grupo placebo ( $p=0,37$ ).

**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:**

Personas ≥ 70 años de edad que consultan a su médico de atención primaria por quejas de memoria. sin deterioro cognitivo (≥ 25 puntos de media en el Mini Mental State Examination), sin trastornos de ansiedad ni depresivo.						
ECA GuidAge, mediana de seguimiento 5 años (IQR 2,9-5,1)	Ginkgo biloba n= 1419	Placebo n= 1435	Cálculo por riesgos acumulados			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
<b>VARIABLE PRIMARIA Y SECUNDARIA (*)</b>						
Incidencia de enfermedad de Alzheimer	61/1406 (4,34%)	73/1414 (5,16%)	0,84 (0,60-1,17)	0,82% (-0,77% a 2,41%)	121 (42 a -130)	17,54%
Incidencia de Enfermedad de Alzheimer o demencia mixta	70/1406 (4,98%)	84/1414 (5,94%)	0,84 (0,62-1,14)	0,96% (-0,73% a 2,65%)	104 (38 a -136)	20,12%
<b>Nº DE EFECTOS ADVERSOS TOTALES (**)</b>						
Muerte	76/1406 (5,41%)	82/1414 (5,8%)	0,93 (0,69-1,26)	0,39% (-1,32% a 2,1%)	254 (48 a -76)	6,60%
ACV	65/1406 (4,62%)	60/1414 (4,24%)	1,09 (0,77-1,54)	-0,38% (-1,91% a 1,16%)	-263 (86 a -52)	7,07%
ACV Isquémico y AIT	37/1406 (2,63%)	37/1414 (2,62%)	1,01 (0,64-1,58)	-0,01% (-1,22% a 1,19%)	-6717 (84 a -82)	2,65%
ACV hemorrágico	5/1406 (0,36%)	3/1414 (0,21%)	1,68 (0,4-7)	-0,14% (-0,6% a 0,35%)	-697 (285 a -166)	10,66%
Otros ACV	23/1406 (1,64%)	20/1414 (1,41%)	1,16 (0,64-2,1)	-0,22% (-1,16% a 0,73%)	-452 (138 a -87)	6,93%
Eventos hemorrágicos	148/1406 (10,53%)	164/1414 (11,6%)	0,91 (0,74-1,12)	1,07% (-1,25% a 3,39%)	93 (29 a -80)	14,60%
Hemorragia gastrointestinal	29/1406 (2,06%)	32/1414 (2,26%)	0,91 (0,55-1,5)	0,2% (-0,91% a 1,3%)	499 (77 a -110)	5,54%
Hemorragia vascular	26/1406 (1,85%)	38/1414 (2,69%)	0,69 (0,42-1,13)	0,84% (-0,3% a 1,95%)	119 (51 a -331)	32%
Hemorragia del SNC (incluyendo ACV hemorrágico)	9/1406 (0,64%)	5/1414 (0,35%)	1,81 (0,61-5,39)	-0,29% (-0,85% a 0,32%)	-349 (312 a -118)	18,97%
Trastornos cardíacos	341/1406 (24,25%)	354/1414 (25,04%)	0,97 (0,85-1,1)	0,78% (-2,4% a 3,96%)	128 (25 a -42)	6,96%
Insuficiencia cardíaca	46/1406 (3,27%)	51/1414 (3,61%)	0,91 (0,61-1,34)	0,34% (-1,03% a 1,7%)	298 (59 a -97)	7,04%
Angina de pecho	33/1406 (2,35%)	34/1414 (2,4%)	0,98 (0,61-1,57)	0,06% (-1,09% a 1,21%)	1741 (83 a -91)	3,14%
Infarto de miocardio	13/1406 (0,92%)	18/1414 (1,27%)	0,73 (0,36-1,48)	0,35% (-0,48% a 1,15%)	287 (87 a -210)	14,14%

(\*) Los datos de las variables principal y secundaria son sólo los primeros eventos, de modo que un individuo sólo computa por el primer evento pero no por los sucesivos. (\*\*) Los datos de los efectos adversos son los eventos totales, de modo que un individuo puede computar por el primer evento y también por los sucesivos.  
ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Adjuntamos esta misma tabla al final para ver los resultados con más nitidez.

## 2º Análisis de subgrupos en la variable principal “Incidencia de enfermedad de Alzheimer”.

1) No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos que en el inicio tenían: APOE ε4 positivo, Hipertensión, Diabetes, Hipercolesterolemia, Edad >80 años, MMSE ≤27, IMC ≥27, No consumo de alcohol, CDR 0,5, CDR 0, Incapacidad de hacer el test de equilibrio con una pierna.

2) Únicamente encontraron beneficio estadísticamente significativo en el subgrupo de varones, con una incidencia de 14/480 (2,92%) en el grupo de ginkgo biloba frente a 32/460 (6,96%) en el grupo placebo; RR 0,42 (0,23-0,78); RAR 4,04% (1,1% a 6,8%); NNT 25 (15 a 91) en 5 años, y potencia del 82,67%.

3º Efectos adversos: Van incluidos en la tabla de resultados.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Si, hicieron análisis de sensibilidad por subgrupos. Además se hicieron añadiendo exploratoriamente los casos de enfermedad de Alzheimer diagnosticados tras recuperar al paciente después de un abandono. En el análisis primario estos diagnósticos de Alzheimer no se incluyeron porque no pudieron ser validados de la misma forma que los obtenidos durante el estudio de las visitas de seguimiento.

## IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

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

¿Pregunta clara y precisa?:	Sí.
¿Se efectuó una aleatorización correcta?:	Sí.
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?:	Sí.
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?:	Sí.
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los 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 contabilizaron los abandonos?:	Sí. ¿Y las pérdidas?:
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”?:	Sí.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA.

## B) CONFLICTOS DE INTERESES.

Fue financiado por Laboratorios Ipsen, que proporcionaron también el monitor del ensayo y la organización anual de sesiones de formación para los investigadores del centro de la memoria, pero no participaron en el análisis de datos, que fueron tratados por un estadístico independiente pagado por el Hospital Universitario de Toulouse.

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

No se encuentra beneficio en las variables: 1) Incidencia de enfermedad de Alzheimer; 2) Incidencia de Enfermedad de Alzheimer o demencia mixta.

En un análisis de 12 subgrupos sobre la variable Incidencia de enfermedad de Alzheimer, únicamente se encontró beneficio en el subgrupo de varones, con un NNT 25 (15 a 91) en 5 años, pero la validez de este resultado es baja al ser un análisis de subgrupos del que no sabemos si están equilibrados en sus factores pronósticos, por lo que sería deseable un ensayo clínico ulterior sólo con varones para saber si se verifica este resultado.

No hay más riesgos añadidos en las variables: 1) Muerte; 2) ACV; 3) ACV Isquémico y AIT ACV hemorrágico; 4) Otros ACV; 5) Eventos hemorrágicos; 6) Hemorragia gastrointestinal; 7) Hemorragia vascular; 8) Hemorragia del Sistema Nervioso (incluyendo ACV hemorrágico), 9) Trastornos cardíacos, 10) Insuficiencia cardíaca; 11) Angina de pecho; 12) Infarto de miocardio.

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para personas  $\geq 70$  años de edad que consultan a su médico de atención primaria por quejas de memoria (desde hace 3,3 años), sin deterioro cognitivo ( $\geq 25$  puntos de media en el Mini Mental State Examination) y sin trastornos de ansiedad ni depresivo, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, la utilización de extracto de ginkgo biloba no supone ninguna mejora comparado con placebo, aunque hay incertidumbre respecto al subgrupo de varones.

### Justificación:

**A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:** No se encuentra beneficio estadísticamente significativo en la prevención de enfermedad de Alzheimer con ginkgo biloba frente a placebo, aunque hay incertidumbre en el subgrupo de varones. Los riesgos añadidos en mortalidad, eventos cerebrovasculares, eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y hemorrágicos son similares en ambos grupos.

**B) INCONVENIENTES:** Tomar el medicamento dos veces al día.

**C) COSTES:** 240 mg/día suponen 0,58 euros/día y 208 euros/año.

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

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

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?: No para la mayoría de los pacientes informados, pero podría ser utilizado en varones sin ninguna alternativa de manejo.

Personas  $\geq 70$  años de edad que consultan a su médico de atención primaria por quejas de memoria. sin deterioro cognitivo ( $\geq 25$  puntos de media en el Mini Mental State Examination), , sin trastornos de ansiedad ni depresivo.

ECA GuidAge, mediana de seguimiento 5 años (IQR 2,9-5,1)	Ginkgo biloba n= 1419	Placebo n= 1435	Cálculo por riesgos acumulados			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

**VARIABLE PRIMARIA Y SECUNDARIA (\*)**

Incidencia de enfermedad de Alzheimer	61/1406 (4,34%)	73/1414 (5,16%)	0,84 (0,60-1,17)	0,82% (-0,77% a 2,41%)	121 (42 a -130)	17,54%
Incidencia de Enfermedad de Alzheimer o demencia mixta	70/1406 (4,98%)	84/1414 (5,94%)	0,84 (0,62-1,14)	0,96% (-0,73% a 2,65%)	104 (38 a -136)	20,12%

**Nº DE EFECTOS ADVERSOS TOTALES (\*\*)**

Muerte	76/1406 (5,41%)	82/1414 (5,8%)	0,93 (0,69-1,26)	0,39% (-1,32% a 2,1%)	254 (48 a -76)	6,60%
ACV	65/1406 (4,62%)	60/1414 (4,24%)	1,09 (0,77-1,54)	-0,38% (-1,91% a 1,16%)	-263 (86 a -52)	7,07%
ACV Isquemico y AIT	37/1406 (2,63%)	37/1414 (2,62%)	1,01 (0,64-1,58)	-0,01% (-1,22% a 1,19%)	-6717 (84 a -82)	2,65%
ACV hemorrágico	5/1406 (0,36%)	3/1414 (0,21%)	1,68 (0,4-7)	-0,14% (-0,6% a 0,35%)	-697 (285 a -166)	10,66%
Otros ACV	23/1406 (1,64%)	20/1414 (1,41%)	1,16 (0,64-2,1)	-0,22% (-1,16% a 0,73%)	-452 (138 a -87)	6,93%
Eventos hemorrágicos	148/1406 (10,53%)	164/1414 (11,6%)	0,91 (0,74-1,12)	1,07% (-1,25% a 3,39%)	93 (29 a -80)	14,60%
Hemorragia gastrointestinal	29/1406 (2,06%)	32/1414 (2,26%)	0,91 (0,55-1,5)	0,2% (-0,91% a 1,3%)	499 (77 a -110)	5,54%
Hemorragia vascular	26/1406 (1,85%)	38/1414 (2,69%)	0,69 (0,42-1,13)	0,84% (-0,3% a 1,95%)	119 (51 a -331)	32%
Hemorragia del SNC (incluyendo ACV hemorrágico)	9/1406 (0,64%)	5/1414 (0,35%)	1,81 (0,61-5,39)	-0,29% (-0,85% a 0,32%)	-349 (312 a -118)	18,97%
Trastornos cardíacos	341/1406 (24,25%)	354/1414 (25,04%)	0,97 (0,85-1,1)	0,78% (-2,4% a 3,96%)	128 (25 a -42)	6,96%
Insuficiencia cardíaca	46/1406 (3,27%)	51/1414 (3,61%)	0,91 (0,61-1,34)	0,34% (-1,03% a 1,7%)	298 (59 a -97)	7,04%
Angina de pecho	33/1406 (2,35%)	34/1414 (2,4%)	0,98 (0,61-1,57)	0,06% (-1,09% a 1,21%)	1741 (83 a -91)	3,14%
Infarto de miocardio	13/1406 (0,92%)	18/1414 (1,27%)	0,73 (0,36-1,48)	0,35% (-0,48% a 1,15%)	287 (87 a -210)	14,14%

(\*) Los datos de las variables principal y secundaria son sólo los primeros eventos, de modo que un individuo sólo computa por el primer evento pero no por los sucesivos. (\*\*) Los datos de los efectos adversos son los eventos totales, de modo que un individuo puede computar por el primer evento y también por los sucesivos.

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.