VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

KEYNOTE-177: Supervivencia libre de progresión con Pembrolizumab frente a Quimioterapia, en 1ª línea, para Cáncer Colorrectal metastásico, con una alta inestabilidad de microsatélites, en un período de observación de 32 meses.

André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, on behalf of the KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.

Abreviaturas: **CCR-m:** cáncer colorrectal metastásico**; PD-1:** molécula 1 de muerte programada, que expresan en su superficie los linfocitos T para inducir la apoptosis en la célula tumoral; **PD-L1:** ligando que se expresa en la superficie de la célula tumoral para inactivar la molécula de muerte programada PD-1 de los linfocito T; **QMT:** quimioterapia; **MSI-H** (microsatellite-instability-high): alta inestabilidad de microsatélites; **d-MMR** (mismatch-repair-deficient): deficiencia en el sistema reparador de desapareamiento de bases; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSLEv:** tiempo de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

NOTA**:** Todos los intervalos de confianza (IC) que mostremos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos HR 0,69 (0,56-0,86), quiere decir HR 0,69 (**IC 95%**, 0,56-0,86).

I. INTRODUCCIÓN: El cáncer colorrectal es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista genético, habiéndose descrito varios subtipos moleculares en diferentes clasificaciones de consenso. A pesar de ello, el tratamiento sistémico de la enfermedad es uniforme, basándose principalmente en combinaciones de quimioterapia, con 5-fluorouracilo, oxaliplatino y/o irinotecan, asociados o no a anticuerpos monoclonales anti-EGFR o anti-VEGF, según determinadas características de la enfermedad.

Unos de los subtipos mejor descritos son aquellos tumores que presentan deficiencia en el sistema reparador del desapareamiento de bases (d-MMR, por sus siglas en inglés), que representan aproximadamente el 15% de todos los tumores colorrectales. Este déficit incapacita a las células para reconocer y reparar mutaciones espontáneas, dando lugar a tumores con una alta carga mutacional y a tumores con alta inestabilidad de microsatélites[1] (MSI-H, por sus siglas en inglés). Estos tumores responden peor a la quimioterapia convencional, aunque hasta ahora continúa siendo el tratamiento estándar.

Los inhibidores del **receptor 1 de muerte programada "PD-1"**, situado en la membrana de linfocitos T, los ha autorizado la FDA para pacientes de cáncer colorrectal metastásico con MSI-H/d-MMR, cuya enfermedad ha progresado después de haber recibido la quimioterapia convencional, porque algunos de estos pacientes han obtenido respuestas duraderas.

El KEYNOTE-177 es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, que se ha diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del anti-PD-1 Pembrolizumab frente a la Quimitoterapia estándar en primera línea de tratamiento de cáncer colorrectal metastásico MSI-H/d-MMR.

II. OBJETIVO: Comparar la supervivencia libre de progresión y los efectos adversos de Pembrolizumab frente a la Quimioterapia estándar, en 1ª línea, para pacientes de Cáncer Colorrectal metastásco, con una alta inestabilidad de microsatélites.

[1] **Inestabilidad microsatelital:** Cambio que se presenta en ciertas células (como las células cancerosas) en el cual el número de bases repetidas del ADN en un microsatélite (secuencia de ADN corta y repetida) es diferente del número que se heredó. Es posible que la causa de la inestabilidad microsatelital sean errores que no se corrigen cuando se copia el ADN de la célula.

III. MÉTODOS: Ensayo aleatorizado 1:1, controlado, multicéntrico, en fase 3, abierto, no estratificado, de pacientes de 63 años [rango, 64 a 93], con Cáncer Colorrectal metastásico en estadio IV, con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) y deficiencia en el sistema de reparación de desapareamiento de bases (d-MMR), y estatus de rendimiento funcional ECOG (0 ó 1).

Los 153 pacientes asignados al grupo de intervención recibieron una dosis intravenosa de 200 mg de Pembrolizumab cada 3 semanas. Los 154 pacientes asignados al grupo de control recibieron el régimen de Quimioterapia estándar (terapia a base de 5-fluorouracilo con o sin bevacizumab o cetuximab) cada 2 semanas. El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de progresión. El secundario fue la tasa de respuestas parcial y completa.

***IV. RESULTADOS*:** En un período de observación de 32 meses se evaluaron 153 pacientes en el grupo de Pembrolizumab, y 154 en el grupo de Quimioterapia. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación de la validez de las evidencias en el **suplemento 2**.

A) PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD O MUERTE

1º A los 12 meses de observación:

1. Nº de pacientes que tienen el evento, que son censuras y que sobreviven al evento. Los investigadores no informan de los eventos ni las censuras por grupo a los 12 meses, lo que no permite conocer bien la significación práctica. De cada 100 pacientes que acuden a un servicio de oncología que cumplen los criterios de inclusión, los oncólogos no pueden saber cuál es la esperanza matemática de cuántos pacientes sobrevivirán al evento, cuántos serán censuras y cuántos tendrán un primer evento de progresión o muerte.

2. Supervivientes y Función de Supervivencia[2]. En 12 meses de observación, en el grupo de intervención la función de supervivencia (por el área bajo la curva) contiene 7,8 meses de vida sin evento, a la que contribuyen con 6 meses los supervivientes. En el grupo de control 6,9 y 7,7 respectivamente.

3. Dentro de la Función de Supervivencia: En la Función de Supervivencia se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la Progresión o muerte condicionada a las censuras entre un 45% en el grupo de Pembrolizumab frente a un 63% en el grupo de QMT estándar CCR; HR 0,60 (0,45-0,80)[3]; NNT 6 en 12 meses. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA-BAJA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la Función de Supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 12 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 7,8 meses de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (tSLEv)* tanto con el control

---

[2] Supervivientes vs Supervivencia: Hay que distinguir entre el porcentaje de supervivientes a los que materialmente se puede tocar con la mano, y el porcentaje en la función de supervivencia, que es una fórmula que considera que, de cada 100 pacientes en riesgo durante un período de tiempo, si al final del período ha habido 20 pacientes con evento y 10 pacientes censurados, como el porcentaje de eventos es del 20%, su complementario es el porcentaje de la función de supervivencia. En este supuesto la función de supervivencia sería 100% - 20% = 80%. Pero obsérvese que de cada 100, los supervivientes que materialmente podemos tocar con la mano al final del intervalo son 70 y no 80, porque 10 han sido censurados. Si no puede demostrarse que las censuras siguen sobreviviendo cada vez que arrastramos la fórmula condicionada a la función de supervivencia del período anterior, entonces las censuras están inflando la supervivencia. Puede calcularse los meses con los que contribuyen los supervivientes al final de cada período mediante el concepto de paciente-mes. También pueden calcularse los meses de la función de supervivencia por las Áreas Bajo la Curva. Y puede calcularse la diferencia entre ambos tiempos, dándonos el tiempo con el que contribuyen las censuras a la supervivencia.

[3] El resultado es polémico porque las curvas de supervivencia de ambos grupos se cruzan en una porción tal que, en este caso, ha implicado el no cumplimiento del requisito de que los riesgos sean proporcionales. Se exige metodológicamente el cálculo de las áreas bajo las curvas en este corte temporal para estimar el efecto.

como con la intervención; **b)** 0,1 meses (3 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 4,2 meses de *tiempo en estatus de progresión o muerte, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando sólo la estimación puntual NNT = 6, encontramos que, de cada 6 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento progresión o muerte durante los 12 meses si los seis se tratan con la intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento progresión o muerte a los 11 meses si los seis se tratan con el control; **b)** 2 no tendrán el evento progresión o muerte en 12 meses ni siquiera con el control; y **c)** 3 tendrán el evento progresión o muerte tras 3,6 meses con la intervención y con el control.

2º A los 24 meses de observación:

1. Nº de pacientes que tienen el evento, que son censuras y que sobreviven al evento. Los investigadores no informan de los eventos ni las censuras por grupo a los 24 meses.

2. Supervivientes y Función de Supervivencia. En 24 meses de observación, en el grupo de intervención la función de supervivencia (por el área bajo la curva) contiene 13,6 meses de vida sin evento, a la que contribuyen con 10,3 meses los supervivientes. En el grupo de control 10,8 y 9,1 respectivamente.

3. Dentro de la Función de Supervivencia: Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la Función de Supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 24 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 10,8 meses de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 2,8 meses (85 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 10,4 meses de *tiempo en estatus de progresión o muerte, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

La validez de esta evidencia no podemos estimarla por no disponer la información mínima para ello. No podemos saber si esta diferencia es estadísticamente significativa.

3º A los 36 meses de observación:

1. Nº de pacientes que tienen el evento, que son censuras y que sobreviven al evento. Los investigadores no informan de los eventos ni las censuras por grupo a los 36 meses. En la figura 2 informan que hubo 195 eventos de los 307 pacientes de ambos grupos, no quedando ningún paciente en riesgo, lo que significa que a los 36 meses hubo un 63% de eventos, y un 37% de censuras (112 de los 307), y un 0% de supervivientes libres de progresión.

2. Supervivientes y Función de Supervivencia. En 24 meses de observación, en el grupo de intervención la función de supervivencia (por el área bajo la curva) contiene 19 meses de vida sin evento, a la que contribuyen con 11,6 meses los supervivientes. En el grupo de control 12,4 y 9,8 respectivamente.

3. Dentro de la Función de Supervivencia: Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la Función de Supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 36 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 12,4 meses de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 6,6 meses (201 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 17 meses de *tiempo en estatus de progresión o muerte, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

La validez de esta evidencia no podemos estimarla por no disponer la información mínima para ello. No podemos saber si esta diferencia es estadísticamente significativa.

B) MORTALIDAD GLOBAL: En este período de observación se han informado 56/153 (36,6%) eventos crudos en grupo de Pembrolizumab y 69/154 (44,8%) eventos crudos en el grupo de QMT. Por incidencias acumuladas la diferencia no es estadísticamente significativa. Sin embargo, en este período los datos son "inmaduros" para extraer conclusiones de la comparación en este corte temporal. Para ello haría falta más muestra y/o más tiempo (es decir, más eventos).

C) EFECTOS ADVERSOS:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en**: a) los efectos adversos de cualquier grado:** 97% vs 99%; y **b) eventos adversos de grado 5:** 0% de ambos grupos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de pembrolizumab en los: **a) efectos adversos grado 3 ó 4:** 56% vs 78% con QMT, dentro de cuyos porcentajes hubo 2% vs 9% con fatiga, 2% vs 10% con diarrea, 0% vs 17% con reducción en el recuento de neutrófilos; y **b) efectos adversos grados 3 ó 4 relacionados con el tratamiento:** 22% vs 66%.

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas s** (con los meses debidos a los supervivientes y la función de supervivencia); **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

Tabla s-1: Supervivientes al final de cada intervalo en PFS, y Función de Supervivencia Libre de Progresión, Grupo A [Pembrolizumab] vs Grupo B [QMT estándar CCR]. Figura 1 del artículo original, pág 2211)

PFS **Grupo A: Pembrolizumab, n= 153**

tiempo final del intervalo (meses)	n_i = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	s_i = supervivientes (al final del intervalo)				total meses con los que contribuyen los supervivientes al final de los intervalos	*meses desde las ABC por píxeles*	***PtSLEv (** por diferencia en la estimación puntual ABC por píxeles)*		
0	153	96	Nº pac en riesgo	Nº pac-mes	meses | n_{origen}	Acumulado				
4	96	77	87	346	2,3	2,3				
8	77	72	75	298	1,9	4,2				
12	72	64	68	272	1,8	6,0	*7,8*	*0,1*	*meses*	*p < 0,05*
16	64	60	62	248	1,6	7,6				
20	60	55	58	230	1,5	9,1				
24	55	37	46	184	1,2	10,3	*13,6*	*2,8*	*meses*	*p ???*
28	37	20	29	114	0,7	11,1				
32	20	7	14	54	0,4	11,4				
36	7	5	6	24	0,2	11,6	*19,0*	*6,6*	*meses*	*p ???*
40	5	0	3	10	0,1	11,6				
44	0	0	0	0	-	**11,6**				
				1.780						

PFS **Grupo B: QMT estándar CCR, n= 154**

tiempo final del intervalo (meses)	n_i = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	s_i = supervivientes (al final del intervalo)				total meses con los que contribuyen los supervivientes al final de los intervalos	*meses desde las ABC por píxeles*
0	154	154	Nº pac en riesgo	Nº pac-mes	meses | n_{origen}	Acumulado	
4	154	100	127	508	3,3	3,3	
8	100	68	84	336	2,2	5,5	
12	68	43	56	222	1,4	6,9	*7,7*
16	43	33	38	152	1,0	7,9	
20	33	22	28	110	0,7	8,6	
24	22	18	20	80	0,5	9,1	*10,8*
28	18	11	15	58	0,4	9,5	
32	11	4	8	30	0,2	9,7	
36	4	3	4	14	0,1	9,8	*12,4*
40	3	0	2	6	0,0	9,8	
44	0	0	0	0	-	**9,8**	
				1.516			

Tabla nnt-1: Pacientes de 63 años [rango, 64 a 93], con Cáncer Colorrectal metastásico, con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) y deficiencia en el sistema de reparación de desapareamiento de bases (d-MMR).

ECA Keynote 177, tiempo de observación hasta 32 meses	Pembrolizumab, n= 153	QMT estándar CCR, n= 154	Medidas del efecto, calculadas desde los HR crudos obtenidos mediante la Función de Supervivencia K-M de la Figura 1 del artículo original, pág 2211			Hoja información al usuario (FACT BOX) Nº de pacientes con evento en **32 meses** por cada 100 tratados con:		
	Nº Eventos ajustados (%)	Nº Eventos crudos (%)	HR (sólo estimación puntual, sin IC)	RAR (sólo estimación puntual, sin IC)	NNT (sólo estimación puntual, sin IC)	Pembrolizumab	QMT estándar CCR	
Progresión de enfermedad o muerte								
A los 12 meses	45%	63%	0,60 (0,45-0,80) (*)	18,0%	6	**45 (*)**	**63 (*)**	En 12 meses
A los 24 meses	52%	81%	0,43	29,7%	*3,4*	*¿ 52 ?*	*¿ 81 ?*	En 24 meses
A los 36 meses	62%	91%	0,40	29,5%	*3,4*	*¿ 62 ?*	*¿ 91 ?*	En 36 meses

Abreviaturas: **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **K-M:** Función de Supervivencia de Kaplan y Meier; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo.

(*) El resultado es polémico porque las curvas de supervivencia de ambos grupos se cruzan en una porción tal que, en este caso, ha implicado el no cumplimiento del requisito de que los riesgos sean proporcionales. Se exige metodológicamente el cálculo de las áreas bajo las curvas en este corte temporal para estimar el efecto.

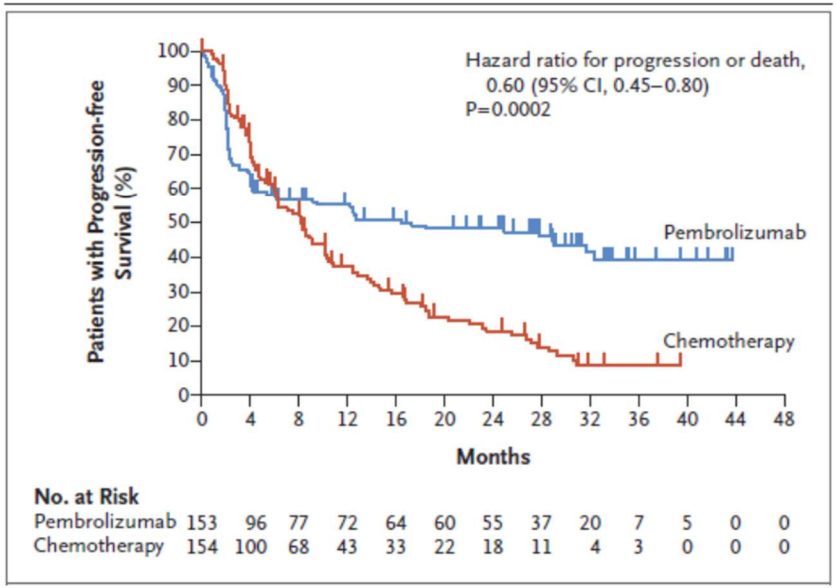
Tabla t-1 [PFS, Grupo A vs Grupo B]: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tsLEv) por las áreas bajo las curvas.

En un área de: 12 meses	Grupo A: Pembrolizumab, n= 153	Grupo B: QMT estándar CCR, n= 154		
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
Suupervivencia libre de enfermedad	7,8	7,7	0,1	3

Abreviaturas: **tSLEv:** tiempo de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD		
Grupo A: Pembrolizumab, n= 153	Grupo B: QMT estándar CCR, n= 154	
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	Prolongación de la Mediana SLEv meses
16,5	8,2	8,3

Los 3 tiempos biográficos	meses		días
Resto de t sin éxito	4,2	*35,4%*	129
PtSLEv por la intervención	0,1	*0,8%*	3
tSLEv sin la intervención	7,7	*63,8%*	233
	12,00		365



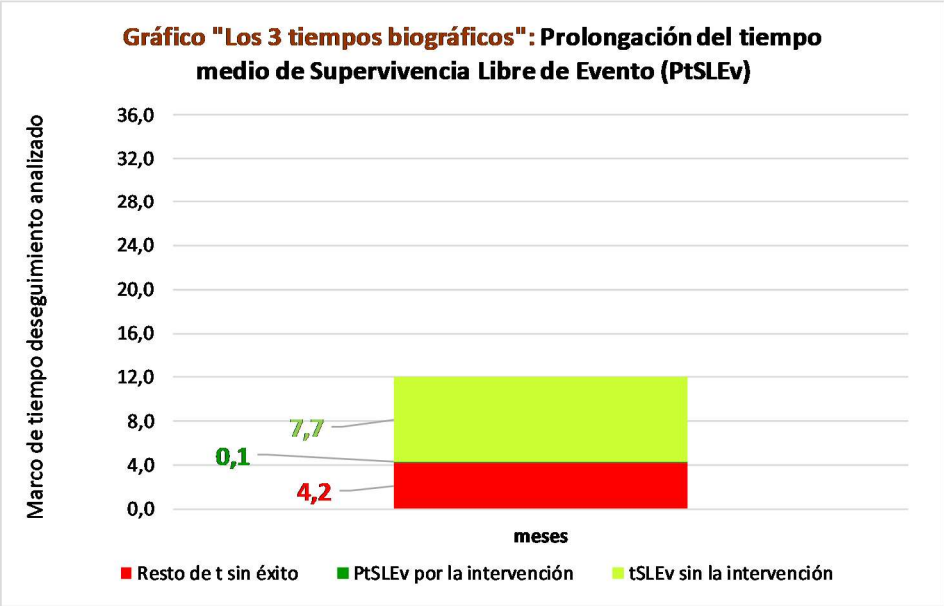


Gráfico g-1 [PFS, Grupo A vs Grupo B]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Progresión o muerte, a los 12, 24 y 36 meses.

Gráfico g-1 [PFS, Grupo A vs Grupo B]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Progresión o muerte, a los 12, 24 y 36 meses.

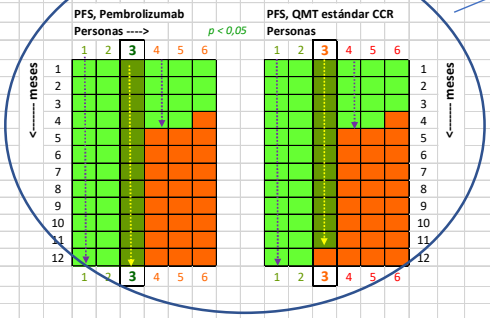
Los 3 destinos del NNT	6	3	1	2
	8,5	99,0	6,3	124
Los 3 tiempos biográficos	meses	meses de los 6 del grupo Interv	meses de los 6 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	4,24	25		174
PtSLEv por la intervención	0,10	47	26	-98
tSLEv sin la intervención	7,66		46	1
	12,00	**72**	**72**	
		36	24	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento		10,5	22,0	

20201203-ECA KN-177 32,4m, CCR-m 1L [Pembr vs QMT], +PFS. André
André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, on behalf of the KEYNOTE-177 Investigators.

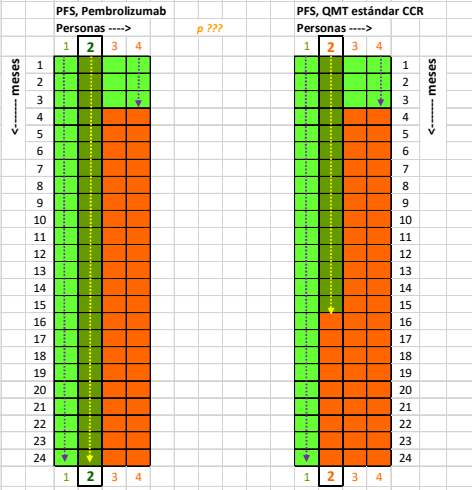
NOTA:
puede representarse llegando los 6 pacientes, a los 12 meses

Progresión de enfermedad o muerte
Grupo A: Pembrolizumab, n= 153
Grupo B: QMT estándar CCR, n= 154

En 12 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
44,70%	63%	18%	5,6
Los 3 destinos NNT	2,5	1,0	2,1
37,3%	55,3%		*p < 0,05*



En 24 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
51,70%	81%	30%	3,4
Los 3 destinos NNT	1,74	1,00	0,63
18,6%	48,3%		*p ???*



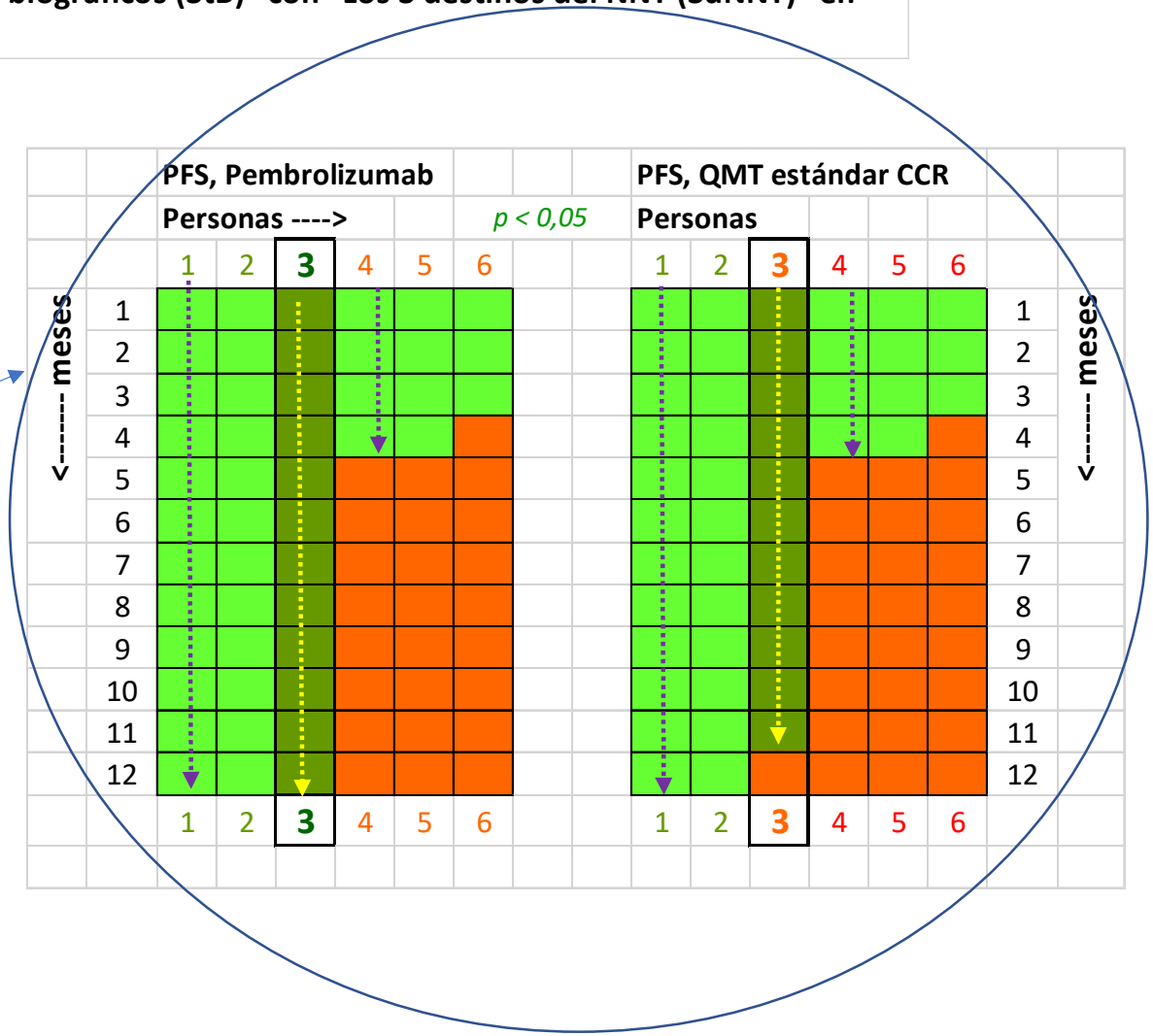


Tabla nnt-2: Pacientes de 63 años [rango, 64-93], con Cáncer Colorrectal metastásico, con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) y deficiencia en el sistema de reparación de desapareamiento de bases (d-MMR).

ECA Keynote 177, tiempo de observación hasta 32 meses	Pembrolizumab, n= 153	QMT estándar CCR, n= 154	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas				Hoja información al usuario (FACT BOX): Nº de pacientes con evento en **32 meses** por cada 100 tratados con:	
	Nº Eventos crudos (%)	**Nº Eventos crudos (%)**	**RR (IC 95%)**	**RAR (IC 95%)**	**NNT (IC 95%) en 32 meses**	**Potencia**	Pembrolizumab	QMT estándar CCR
Mortalidad por cualquier causa	56/153 (36,6%)	69/154 (44,81%)	0,82 (0,62-1,07)	8,2% (-2,49% a 19,17%)	12 (5 a -40)	31,0%	**41**	**41**
Respuesta completa	17/153 (11,11%)	6/154 (3,9%)	2,85 (1,16-7,04)	-7,22% (-13,16% a -0,89%)	-14 (-112 a -8)	67,0%	**11**	**4**
Respuesta parcial	50/153 (32,68%)	45/154 (29,22%)	1,12 (0,8-1,56)	-3,46% (-13,76% a 6,75%)	-29 (15 a -7)	9,6%	**31**	**31**

Tabla nnt-3: Efectos adversos (EA), desde grado 1 (asintomático o síntomas leves) a 5 (muerte relacionada con algún EA)

ECA Keynote 177, tiempo de observación hasta 32 meses	Pembrolizumab, n= 153	QMT estándar CCR, n= 143	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas, en 32 meses				Hoja información al usuario (FACT BOX): Nº de pacientes con evento en **32 meses** por cada 100 tratados con:	
	Nº Eventos crudos (%)	**Nº Eventos crudos (%)**	**RR (IC 95%)**	**RAR (IC 95%)**	**NNT (IC 95%) en 32 meses**	**Potencia**	Pembrolizumab	QMT estándar CCR
Con al menos 1 EA de cualquier grado	149/153 (97,39%)	142/143 (99,3%)	0,98 (0,95-1,01)	1,92% (-2,04% a 5,45%)	52 (18 a -49)	24,75%	**98**	**98**
EA grado 5 (*)	0/153 (0%)	0/143 (0%)	-------	-------	-------	-------	**0**	**0**
EA grado 3 ó 4 (*) **relacionados con el tratamiento**	33/153 (21,57%)	94/143 (65,73%)	0,33 (0,24-0,45)	44,17% (34,87% a 54,98%)	2 (2 a 3)	100%	**22**	**66**
EA grado 3 ó 4 (*) **totales**	86/153 (56,21%)	111/143 (77,62%)	0,72 (0,61-0,85)	21,41% (11,44% a 32,1%)	5 (3 a 9)	97,39%	**56**	**78**
Fatiga, grado 3 ó 4	*3/153 (1,96%)*	*13/143 (9,09%)*	*0,22 (0,06-0,74)*	*7,13% (1,15% a 12,32%)*	*14 (8 a 87)*	*77,37%*	***2***	***9***
Diarrea, grado 3 ó 4	*3/153 (1,96%)*	*14/143 (9,79%)*	*0,2 (0,06-0,68)*	*7,83% (1,72% a 13,14%)*	*13 (8 a 58)*	*82,46%*	***2***	***10***
Reducción en contaje de neutrófilos, grado 3 ó 4	*0/153 (0%)*	*24/143 (16,78%)*	-------	*16,78% (9,81% a 22,57%)*	*6 (4 a 10)*	*99,96%*	***0***	***17***

(*) **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacitación para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.

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.