

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

PARADIGM-HF: Mortalidad y Morbilidad CV en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida, tratados con Sacubitril-Valsartán (80 mg + 320 mg/día) frente a Enalapril (20 mg/día), durante 27 meses.

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus Enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004.

Abreviaturas: **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efectos adversos; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **Hosp:** hospitalización **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **NYHA:** escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,99 (0,88-1,12), quiere decir RR 0,99 (IC 95%, 0,88-1,12).

INTRODUCCIÓN: La neprilisina es una endopeptidasa que degrada: a) péptidos con acciones vasodilatadoras, como la bradiquinina, los péptidos natriuréticos y la adrenomedulina; y b) péptidos con acciones vasoconstrictoras, como la angiotensina-II (hormona peptídica). La inhibición farmacológica de neprilisina, permitirá mayor presencia de todos esos péptidos, traduciéndose en vasodilatación (a expensas de la mayor presencia de bradiquinina y de los péptidos natriuréticos), y en vasoconstricción (a expensas de la mayor presencia de angiotensina-II). Por estas razones, en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FEVI \leq 40%) se utilizó Sacubitril, que es inhibidor de neprilisina, sumándolo a un IECA, porque los IECA han sido el tratamiento de elección en esa condición, en razón de que los IECA inhiben la enzima que convierte la angiotensina-I en angiotensina-II, reduciendo con ello la presencia de angiotensina-II.

Es fácil adivinar que había que probar la combinación de Sacubitril con los IECA, porque la menor presencia de angiotensina-II debida a los IECA, compensa lo menos deseable de Sacubitril, es decir, la vasoconstricción a expensas de la angiotensina-II. Sin embargo, en ensayos clínicos la combinación se asoció con angioedema severo. Tal efecto adverso podría intentar reducirse con un ARA-II, a pesar de que no eran el tratamiento de elección. Para averiguar esto se diseñó e implementó el PARADIGM-HF.

OBJETIVO: Determinar la utilidad de Sacubitril-Valsartán (80 mg + 320 mg/día) frente a Enalapril (20 mg/día)¹ en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica clase II ó III de la NYHA, y fracción de eyección reducida (FEVI \leq 40%), en la disminución de la mortalidad cardiovascular, recurrencia de insuficiencia cardíaca y angioedema.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS²: Se evaluaron 8.399 pacientes (22% mujeres), de edad en el inicio 64 años (DE 11), con insuficiencia cardíaca crónica clase II ó III de la NYHA, con una FEVI promedio del 29%, que fueron seguidos durante una mediana de 27 meses.

¹ Los 320 mg/día de Valsartán no son equivalentes (equipotentes) a los 20 mg/día de Enalapril.

² 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.

Los 10 factores clínicos y los 2 sociodemográficos en el inicio (baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra (pues las diferencias en PAS y frecuencia cardíaca no son clínicamente relevantes), tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que el tipo y grado de verdad³ de cada resultado concreto están condicionados a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados, 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**).

Variables de resultados en salud experienciales

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: **Nueva Fibrilación auricular**: 2% vs 2% en 27 meses.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Sacubitril-Valsartán frente a Enalapril en la incidencia de:

1. Mortalidad por todas las causas: Hubo un 16,9% de eventos en el grupo de Sacubitril-Valsartán frente a un 19,8% en el grupo de Enalapril; RR 0,86 (0,78-0,94); RAR 2,84% (1,19% a 4,5%); **NNT 35 (22 a 84) en 27 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 35 se distribuyeron así: **a)** 28 libres del evento en ambos grupos; **b)** 6 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 822 días (27 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 729 días (23,9 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 81 días (2,7 meses) de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **12 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 35, encontramos que, de cada 35 pacientes tratados: **a)** 28 pacientes no tendrán el evento durante los 27 meses en ambos grupos; **b)** 6 pacientes tendrán el evento tras 11,6 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 27 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 15 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.1**).

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

2. Mortalidad por causa CV: Hubo un 13,3% de eventos en el grupo de Sacubitril-Valsartán frente a un 16,4% en el grupo de Enalapril; RR 0,81 (0,73-0,9), RAR 3,13% (1,6% a 4,65%); **NNT 32 (22 a 62) en 27 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 32 se distribuyeron así: **a)** 27 libres del evento en ambos grupos; **b)** 4 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 822 días (27 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 741 días (24,4 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 68 días (2,2 meses) de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **13 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 32, encontramos que, de cada 32 pacientes tratados: **a)** 27 pacientes no tendrán el evento durante los 27 meses en ambos grupos; **b)** 4 pacientes tendrán el evento tras 9,8 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará

³ 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: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

el evento durante los 27 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 14 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.2**).

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

Al distribuirse el resultado de toda la cohorte por subgrupos de la escala NYHA en la Mortalidad CV se observó que: El efecto está representado en el “**subgrupo de clase I y II de la escala NYHA**”, con 343/3178 (10,8%) vs 495/3130 (15,8%) ($p < 0,001$), pero no en el “**subgrupo de clase III y IV NYHA**”, con 215/1002 (21,4%) vs 198/1076 (18,4%) ($p = 0,081$).

3. Hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca: Hubo un 12,8% de eventos en el grupo de Sacubiril-Valsartán frente a un 15,6% en el grupo de Enalapril; RR 0,82 (0,74-0,91), RAR 2,8% (1,3% a 4,29%); **NNT 36 (23 a 77) en 27 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 36 se distribuyeron así: **a)** 30 libres del evento en ambos grupos; **b)** 5 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 822 días (27 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 746 días (24,5 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 64 días (2,1 meses) de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **11 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 36, encontramos que, de cada 36 pacientes tratados: **a)** 30 pacientes no tendrán el evento durante los 27 meses en ambos grupos; **b)** 5 pacientes tendrán el evento tras 12 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 27 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 13 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.3**).

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

Variables de resultados en salud NO experienciales⁴

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: **Declinación en la función renal**: 1º evento de [**Declinac FGe de $\geq 50\%$ desde el inicio, Declinac FGe de 30 a 60 ml/min, Diálisis, Traspl renal**]: 2% vs 2% en 27 meses.

2º Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de Sacubitril-Valsartán en [**Muerte CV u Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca**], con un 21,8% frente a un 26,6% de primeros eventos; **NNT 23 (17 a 39) en 27 meses**.

Al distribuirse el resultado de toda la cohorte por subgrupos de la escala NYHA se observa que: **a)** El efecto está representado en el “**subgrupo de clase I y II de la escala NYHA**”, con 11,1% vs 15,3% ($p < 0,001$), pero no en el “**subgrupo de clase III y IV NYHA**”, con 18,5% vs 16,5% ($p = 0,274$). **b)** El efecto está representado en el “**subgrupo de FEVI $\leq 35\%$** ”, con 21,8% vs 26,8% ($p < 0,001$), pero no en el “**subgrupo FEVI $> 35\%$** ”, con 21,8% vs 24,1% ($p = 0,395$).

Efectos adversos (EA) registrados, no incluidos en las variables primarias ni secundarias

1º No se encontraron diferencias en: **a) Angioedema:** 0,45% vs 0,24%; **b) Creatinina sérica $> 2,5$ mg/dL:** 3,3 vs 4,4%; **c) Potasio sérico $> 5,5$ mmol/L (hiperpotasemia):** 16% vs 17%.

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

2º Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de Sacubitril-Valsartán en:
a) **Potasio sérico > 6 mmol/L (hiperpotasemia grave): 4,6% vs 5,6%; b) Tos: 11,3% vs 14,3%.**

3º Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de Sacubitril-Valsartán: **a) Hipotensión sintomática: 14% vs 9%; b) Hipotensión sintomática con PAS < 90 mmHg: 2,7% vs 1,4% (tabla nnt-2).**

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA registrado se ha atribuido a los tratamientos estudiados (cuya validez estimamos como MODERADA), y que los eventos de angioedema los evaluó un comité independiente cegado a la asignación del grupo de tratamiento (cuya validez estimamos ALTA-MODERADA).

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT y los 3 destinos del NNT [3dNNT]), **tablas 3tB** (con los 3 tiempos biográficos [3tB]) y los **gráficos g** (que distribuyen los 3 tiempos biográficos 3tB sobre los 3 destinos del NNT [3dNNT])

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 a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 64 años (DE 12) con insuficiencia cardíaca clase II ó III de la NYHA y FEVI 29,5% (DE 6).

ECA PARADIGM-HF; mediana de seguimiento 27 meses (media de seguimiento 26,2 meses en Mort)	Sacubitril-Valsartán, n= 4.187	Enalapril, n= 4.212	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 27 meses	Potencia

Variables experienciales

Mortalidad por todas las causas	711/4187 (16,98%)	835/4212 (19,82%)	0,86 (0,78-0,94)	2,84% (1,19% a 4,5%)	35 (22 a 84)	91,9%
Mortalidad por causa cardiovascular	558/4187 (13,33%)	693/4212 (16,45%)	0,81 (0,73-0,9)	3,13% (1,6% a 4,65%)	32 (22 a 62)	98,1%

1 ^{er} evento de [Hospitalización por empeoramiento de Insuficiencia Cardíaca]	537/4187 (12,83%)	658/4212 (15,62%)	0,82 (0,74-0,91)	2,8% (1,3% a 4,29%)	36 (23 a 77)	95,62%
Nuevo inicio de Fibrilación auricular	84/4187 (2,01%)	83/4212 (1,97%)	1,02 (0,75-1,37)	-0,04% (-0,64% a 0,57%)	-2805 (176 a -157)	3,27%

Variables NO experienciales

"Declinación en la función renal": 1 ^{er} evento de [Declinac FGe de ≥50% desde el inicio, Declinac FGe de 30 a 60 ml/min, Diálisis, Traspl renal]	94/4187 (2,25%)	108/4212 (2,56%)	0,88 (0,67-1,15)	0,32% (-0,34% a 0,98%)	313 (102 a -292)	15,73%
1 ^{er} evento de [Mort CV u Hospitalización por empeoramiento de Insuficiencia Cardíaca]	914/4187 (21,83%)	1117/4212 (26,52%)	0,82 (0,76-0,89)	4,69% (2,86% a 6,52%)	21 (15 a 35)	99,89%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; FEVI: fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; FGe: filtración glomerular estimada, en ml/ min/ 1,73 m² de superficie corporal; IC: intervalo de confianza; ml/min: mililitros por minuto; Mort: mortalidad por cualquier causa; Mort CV: Mortalidad por todas las causas; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más que con el control; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 27 meses por cada 100 tratados con:	
Sacubitril-Valsartán	Enalapril

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

17	20	23,9	0,4	2,7	27	meses
13	16	24,4	0,4	2,2	27	meses

13	16	24,5	0,4	2,1	27	meses
2	2	26,7	0	0,27	27	meses

2	2	26,6	0	0,3	27	meses
22	27	22,8	0,6	3,6	27	meses

Gráfico g-1.1: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Mortalidad por todas la causas (Mort)", durante un seguimiento de 27 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	35	6	1	28	20140911-ECA Paradigm 27m, ICC 71II+23III FEVI 29 [Sacub-V vs Enal], -MACE. McMurray
	15,6	90	15,3	105	McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-nepriylisin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-10
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 35 del grupo Interv	meses de los 35 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	2,68	94		107	
PtSLEv por la intervención	0,38		851		
tSLEv sin la intervención	23,94			838	
	27,00	945		945	

NOTA:
 Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento
 puede representarse llegando los 35 pacientes, a los 27 meses

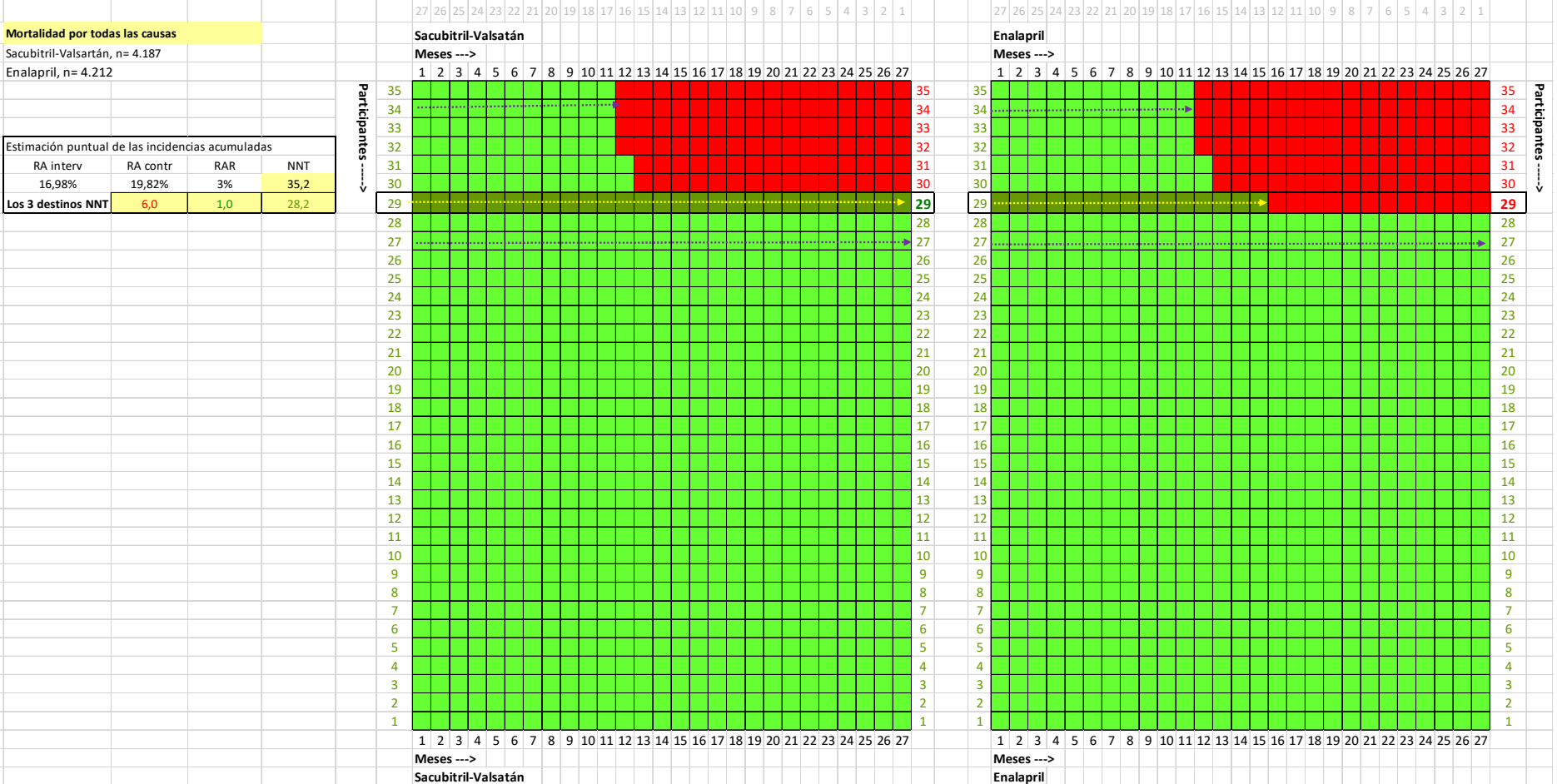


Gráfico g-1.2: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Mortalidad por causa cardiovascular (Mort CV)", durante un seguimiento de 27 meses.

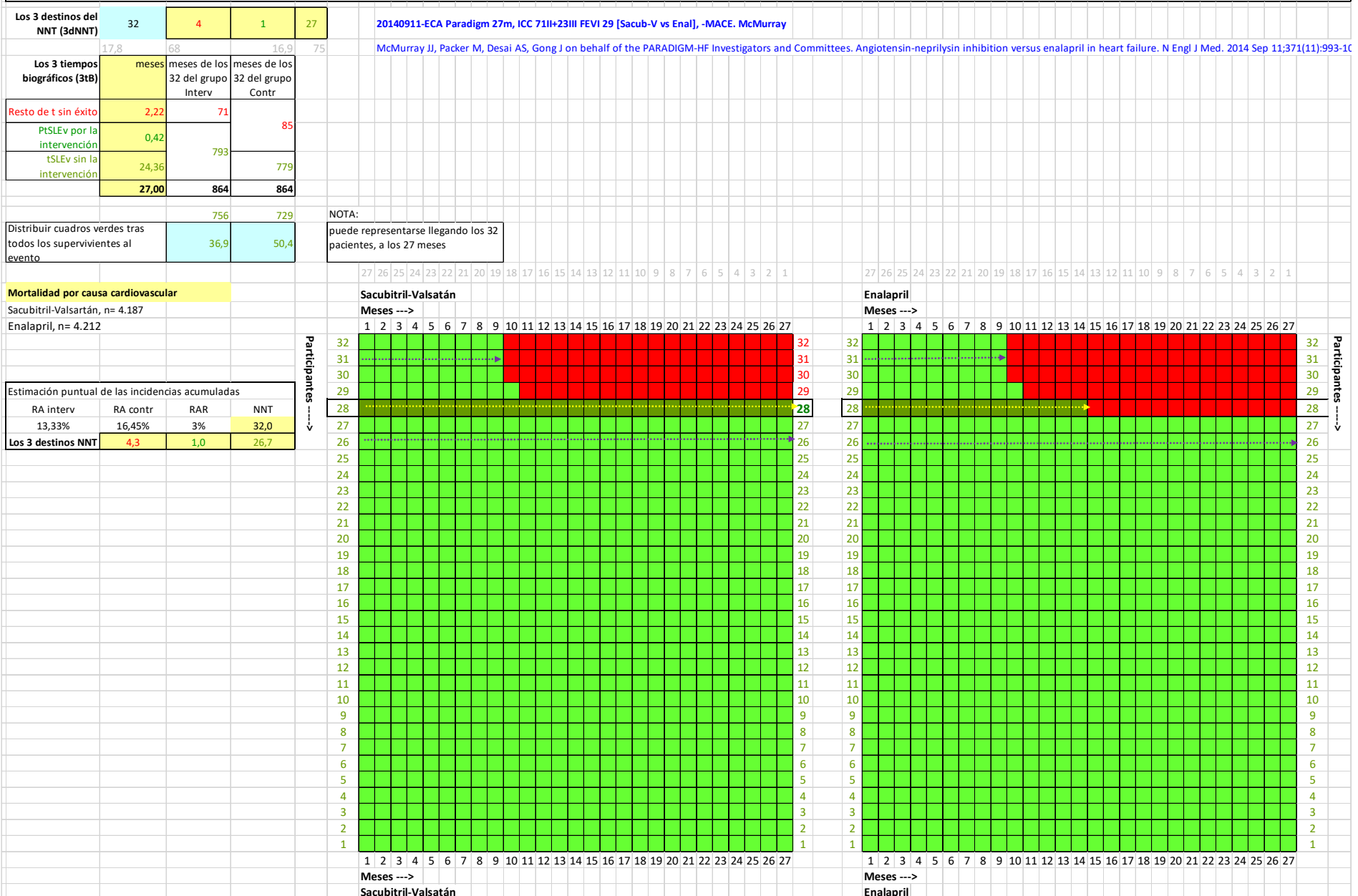


Gráfico g-1.3: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (InsCar)", durante un seguimiento de 27 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	36	5	1	30	20140911-ECA Paradigm 27m, ICC 71II+23III FEVI 29 [Sacub-V vs Enal], -MACE. McMurray
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 36 del grupo Interv	meses de los 36 del grupo Contr	90	McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1002
Resto de t sin éxito	2,11	76	90		
PtSLEv por la intervención	0,38	896	882		
tSLEv sin la intervención	24,51	972	972		

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	837	810
	59,1	72,5

NOTA:
 puede representarse llegando los 36 pacientes, a los 27 meses

1º evento de [Hospitalización por empeoramiento de Insuficiencia Cardíaca]

Sacubitril-Valsartán, n= 4.187
 Enalapril, n= 4.212

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
12,83%	15,62%	3%	35,8
Los 3 destinos NNT	4,6	1,0	30,2

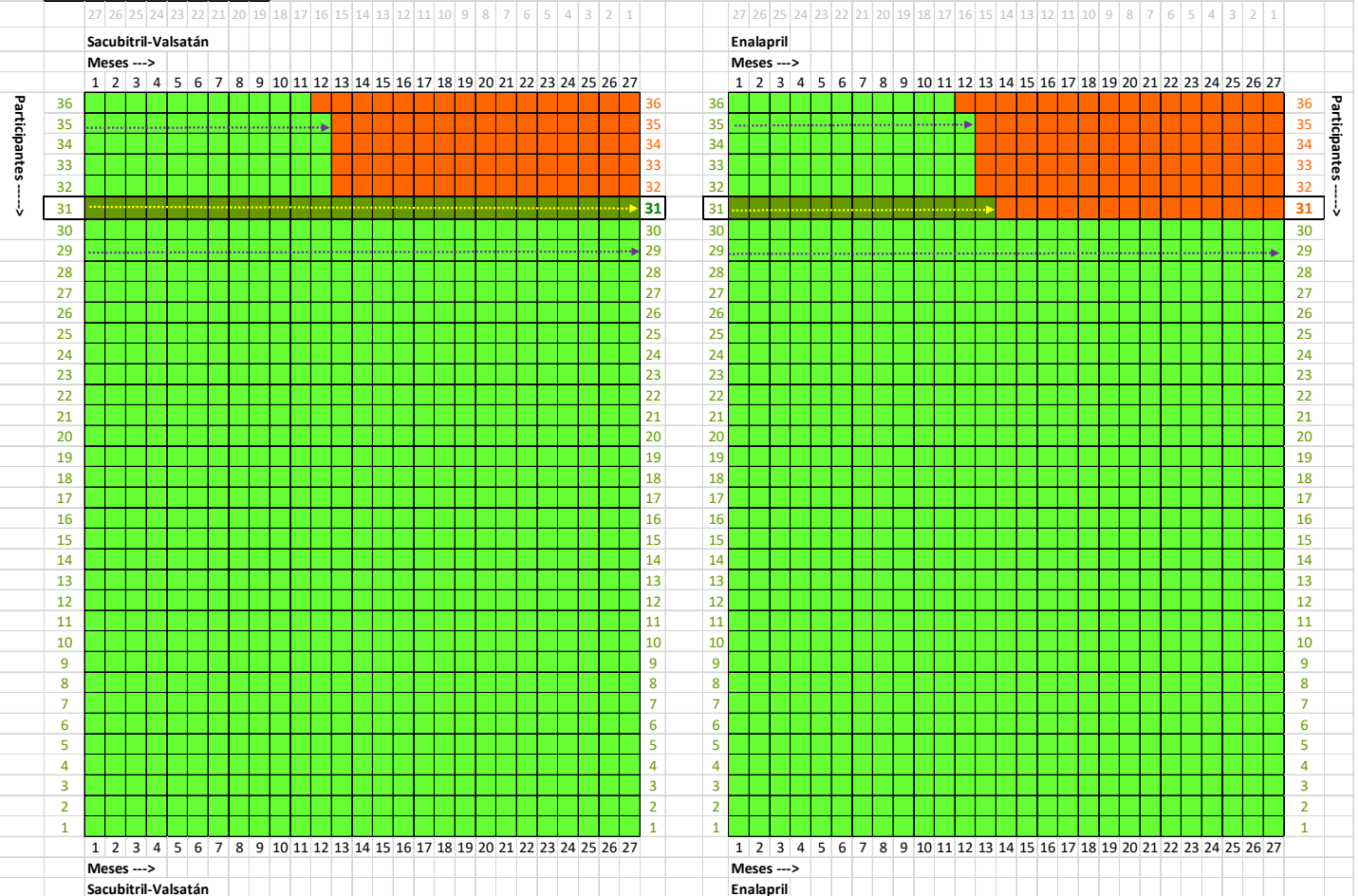


Gráfico g-1.4: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "primer evento de [Mortalidad CV o Hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca] (Mort CV o InsCar)", durante un seguimiento de 27 meses.

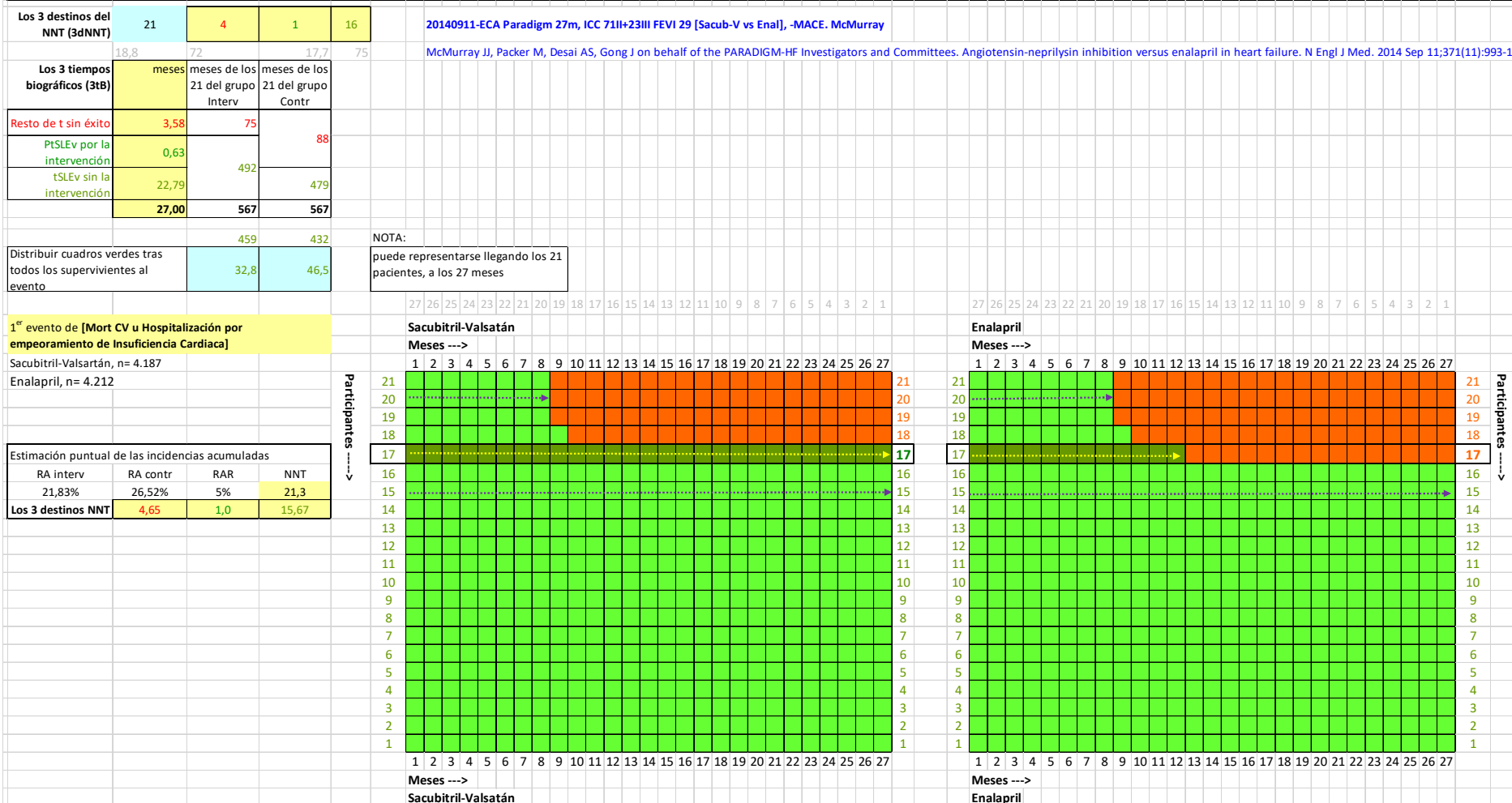


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES						
ECA PARADIGM-HF; mediana de seguimiento 27 meses (media de seguimiento 26,2 meses en Mort)	Sacubitril-Valsartán, n= 4.187	Enalapril, n= 4.212	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 27 meses	Potencia

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 27 meses por cada 100 tratados con:	
Sacubitril-Valsartán	Enalapril

EFECTOS ADVERSOS (EA) sin especificar los atribuidos a los tratamientos estudiados

Abandonos por EA	508/4187 (12,13%)	436/4212 (10,35%)	1,17 (1,04-1,32)	-1,78% (-3,13% a -0,43%)	-56 (-233 a -32)	73,38%
Hipotensión sintomática	588/4187 (14,04%)	388/4212 (9,21%)	1,52 (1,35-1,72)	-4,83% (-6,2% a -3,46%)	-21 (-29 a -16)	100,00%
Hipotensión sintomática con PAS < 90 mmHg	112/4187 (2,67%)	59/4212 (1,4%)	1,91 (1,4-2,61)	-1,27% (-1,88% a -0,66%)	-78 (-153 a -53)	98,52%
Creatinina sérica ≥ 2,5 mg/dl	139/4187 (3,32%)	188/4212 (4,46%)	0,74 (0,6-0,92)	1,14% (0,31% a 1,97%)	87 (51 a 323)	77,31%
Creatinina sérica ≥ 3 mg/dl	63/4187 (1,5%)	83/4212 (1,97%)	0,76 (0,55-1,06)	0,47% (-0,1% a 1,03%)	215 (97 a -972)	37,20%
Potasio sérico ≥ 5,5 mmol /litro	674/4187 (16,1%)	727/4212 (17,26%)	0,93 (0,85-1,03)	1,16% (-0,43% a 2,76%)	86 (36 a -232)	29,78%
Potasio sérico ≥ 6 mmol /litro	181/4187 (4,32%)	236/4212 (5,6%)	0,77 (0,64-0,93)	1,28% (0,35% a 2,21%)	78 (45 a 289)	77,05%
Tos	474/4187 (11,32%)	601/4212 (14,27%)	0,79 (0,71-0,89)	2,95% (1,52% a 4,38%)	34 (23 a 66)	98,14%
Progresión a enfermedad renal terminal	8/4187 (0,19%)	16/4212 (0,38%)	0,5 (0,22-1,17)	0,19% (-0,07% a 0,42%)	530 (235 a -1524)	36,72%

12	10
14	9
3	1
3	4
2	2
17	17
4	6
11	14
0,2	0,4

Angioedema [cuyos eventos fueron adjudicados por un comité de expertos cegado a la asignación de los tratamientos]

Sin tratamiento o tratamiento sólo con antihistamínicos	10/4187 (0,24%)	5/4212 (0,12%)	2,01 (0,69-5,88)	-0,12% (-0,31% a 0,09%)	-832 (1094 a -320)	25,58%
Tratamiento con catecolaminas o glucocorticoides sin hospitalización	6/4187 (0,14%)	4/4212 (0,09%)	1,51 (0,43-5,34)	-0,05% (-0,22% a 0,13%)	-2069 (767 a -462)	9,38%
Hospitalización sin compromiso de las vías aéreas	3/4187 (0,07%)	1/4212 (0,02%)	3,02 (0,31-29)	-0,05% (-0,17% a 0,09%)	-2087 (1084 a -594)	17,01%
Compromiso de las vías aéreas	0/4187 (0%)	0/4212 (0%)	-----	-----	-----	-----

0,2	0,1
0,1	0,1
0,05	0,05
0	0

Abreviaturas: CV: cardiovascular; 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.