

RESUMEN GRADE DEL ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO:

Riesgo de cáncer asociado al uso de valsartán contaminado de Nitrosodimetilamina.

Pottegard A, Kristensen KB, Ernst MT, Johansen NB, Quartarolo P, Hallas J. Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartán products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2018 Sep 12;362:k3851.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **DE:** desviación estándar; **HR:** hazard ratio; **IQR:** rango intercuartílico entre el percentil 25 y 75; **NDMA:** nitrosodimetilamina; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 persona más que sin tratar; **NNT:** número necesario a tratar para beneficiar a 1 persona más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR** riesgo relativo.

NOTA: Para poder estimar la magnitud del efecto, nosotros calculamos la RAR y el NNT desde los HR que proporcionan los investigadores, y calculamos el RR, la RAR y el NNT por incidencias acumuladas cuando el tiempo en el que se produce el evento en cada grupo no afecta al resultado final de la comparación. Salvo que indiquemos otro porcentaje, los intervalos los calculamos para un nivel de confianza del 95%. Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: <https://evalmed.es/2020/04/28/01-calculadora-variables-dicotomicas/> y <https://evalmed.es/2020/04/27/02-calculadora-variables-continuas/>

I. INTRODUCCIÓN

En julio de 2018, se descubrió que algunos productos de valsartán estaban contaminados con N-nitrosodimetilamina (NDMA). Esta contaminación, que superaba con creces los límites reglamentarios de exposición, era específica de los productos farmacéuticos fabricados por Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, una compañía en Linhai, China, y estaba relacionada con un cambio en el proceso de fabricación que se implementó en 2012. En consecuencia, las agencias centrales reguladoras de medicamentos de Europa y Estados Unidos, la European Medicines Agency (EMA) y Food and Drug Administration (FDA) respectivamente, lanzaron un alerta para retirar todos los productos de valsartán afectados.

La NDMA es la dialquilnitrosamina más simple, y se sabe que es un subproducto en varias industrias, como las de fabricación de pesticidas, neumáticos de goma, alquilaminas y colorantes. La NDMA es uno de los carcinógenos animales mejor caracterizados y más potentes y se ha demostrado que es un potente carcinógeno en todas las especies que se han investigado, tanto en dosis únicas como con exposición a largo plazo a cantidades más bajas. Aunque no hay datos *in vivo* disponibles para humanos, la NDMA parece metabolizarse de manera similar en tejidos humanos y tejido de roedor. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha clasificado a esta NDMA como “probablemente carcinogénica para los humanos” (grupo 2A), enfatizando que la NDMA “debe considerarse con fines prácticos como si fuera carcinogénica para los humanos”.

Toda alerta de las agencias reguladoras hoy se concibe como la enunciación de un principio de precaución. La razón en este caso es que, aun no conociéndose la probabilidad asociada entre la exposición y los resultados en salud en humanos, en el caso hipotético de que ésta superara un nivel crítico, las consecuencias serían irreversibles. Ahora bien, denominamos *Uso Racional del Principio de Precaución*¹ el que, en el mismo enunciado de la privación de determinados derechos y libertades, también proyecta un programa de investigación científica de búsqueda de los riesgos basales y su asociación con los resultados en salud en el menor tiempo posible, porque son sólo éstas las razones que justifican la prioridad de un bien (protección de estos resultados en salud graves) sobre otro bien (protección de estos derechos y libertades). No enunciar el proyecto intencional, las estrategias de búsqueda de los mejores medios para alcanzarlo, y llevar a cabo la acción intencional, acaba siendo una arbitrariedad, a

¹ Palomo Cobos L. La utilización racional del principio de precaución en la clínica y la salud pública. Web evalmed.es; 18-jul-2014. Disponible en: <https://evalmed.es/2014/07/18/utilizacion-racional-del-principio-de-precaucion/>

veces inadvertida, que debe ser evitada, no sólo porque lo diga la ley, sino por lo más legítimo del profesionalismo que sustenta la Salud Pública Basada en la Evidencia.

Por este motivo, entre otros, Pottegard y col, mediante el presente estudio retrospectivo, se han propuesto cuantificar las posibles consecuencias de la entrada al mercado de valsartán contaminado con NDMA y proporcionar información oportuna a los organismos reguladores que evalúan este posible problema.

II. LO PROYECTADO

A) OBJETIVO: Evaluar el riesgo de cáncer asociado con la exposición a valsartán contaminado con NDMA frente al no contaminado, según los registros de varias bases de datos sanitarias poblacionales de Dinamarca.

Tiempo de seguimiento planificado: Al menos 1 año de exposición para su análisis como resultado.

B) TIPO DE ESTUDIO: Estudio de cohortes retrospectivo de registros poblacionales. Habiendo establecido un nivel alfa 0,05 de significación estadística, para medir la diferencia de las densidades de eventos entre los grupos, los investigadores utilizan el modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales, con expresión de los resultados en Hazard Ratio crudo (ajustado edad y sexo), y ajustado por otras covariables potencialmente explicativas del efecto.

Con el fin de evitar sesgos de atribución del efecto, se utilizó tiempo de retraso de 1 año entre la primera prescripción de valsartán y la incidencia del primer evento canceroso. Se trata de reducir el sesgo de tiempo inmortal², es decir reducir una posible mala asociación del efecto “canceroso” del contaminante, con la incidencia de un cáncer en las primeras fechas de toma del fármaco, porque hubiera estado previamente latente sin síntomas. Esto se hizo ya que se considera poco probable que la exposición a NDMA muy reciente (<1 año) afecte significativamente el riesgo de una persona de recibir un diagnóstico de cáncer. Para reducir la posible arbitrariedad en la aplicación de 1 año de tiempo inmortal, se practican como dos análisis de sensibilidad los tiempos inmortales de 6 meses y 2 años.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: La cohorte del estudio incluyó a todos los registros de pacientes daneses a los que se prescribió valsartán durante el período de estudio del 1-ene-2012 al 30-jun-2018. Los usuarios prevalentes de valsartán hasta el día antes del inicio del período de estudio, definidos como individuos a los que se había prescrito valsartán desde septiembre hasta el final de diciembre de 2011, ingresaron en la cohorte del estudio el 1 de enero de 2012, mientras que los usuarios incidentes ingresaron a la cohorte del estudio el día en el que se les prescribió su primera receta de valsartán durante el período de estudio.

2º Criterios de exclusión: Como los pacientes contribuyeron con el tiempo de riesgo (tiempo de demora) de 1 año después de ingresar a la cohorte del estudio, se excluyeron los registros con menos de 1 año de seguimiento, ya que no contribuyeron a ninguno de los análisis informados. Por la misma razón, se excluyó a los usuarios incidentes a los que se prescribió su primera receta después del 30 de junio de 2017. Además, se excluyó a los pacientes con un historial de cáncer previo, excepto si era cáncer de piel no melanoma; a aquellos con una migración reciente antes del ingreso en la cohorte (dentro de dos años previos) para asegurar suficientes datos de referencia sobre todos los participantes del estudio; y a los menores de 40 años en el ingreso en la cohorte, ya que tanto el uso de valsartán como el cáncer son raros en niños y adultos jóvenes.

² El *tiempo inmortal* es un término metodológico que alude a un período de seguimiento durante el cual no puede ocurrir la muerte (o evento) asociado con la exposición.

D) VARIABLES DE MEDIDA: El resultado primario es el registro de incidencia de cánceres totales (excepto el cáncer de piel no melanoma). Los resultados secundarios son los registros de incidencia de cánceres específicos.

III. LO CONSEGUIDO

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º Personas que fueron a los grupos de expuestos y de no expuestos: El factor de exposición es haber recibido una prescripción durante al menos 1 año de valsartán “probable” o “posiblemente” contaminado con NDMA. El factor de NO-exposición es similar, pero “improbablemente” contaminado con NDMA.

Los investigadores identificaron 5.150 registros de individuos que cumplieron los criterios de inclusión, algunos de los cuales formaron parte durante todo el tiempo de un solo grupo, y los restantes formaron parte de los expuestos (durante el tiempo que tomaron el contaminado un año o más) y de los no expuestos (durante el tiempo que tomaron el no contaminado un año o más). Con estos requisitos, se distribuyeron así:

Grupo de expuestos: 3.450, que contribuyeron con 11.920 personas-año.

Grupo de no expuestos: 3.625, que contribuyeron con 7.344 personas-año.

2º Breve resumen de las características y factores pronósticos en el inicio: Para verlas en extenso, los mostramos al final en la **tabla 1**.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los dos grupos en sus características sociodemográficas y en los factores pronósticos, o se deben ajustar las diferencias mediante técnicas estadísticas?

Hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en 12 de las 18 características sociodemográficas y clínicas (que se constituyen en covariables explicativas del riesgo de cáncer), cuyo mayor riesgo en el inicio hemos resaltado con color rojo.

Con el objetivo de ajustar en lo posible tales diferencias, mediante el modelo de regresión de Cox, los resultados se ajustan por estas 18 covariables, concretamente: 1) Utilización de aspirina en dosis bajas, AINEs, inhibidores de la 5- α reductasa, estatinas, espirolactona, esteroides orales, terapia hormonal sustitutiva, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; 2) Diagnósticos previos (dentro de los cinco años posteriores a la entrada en la cohorte) de diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca y enfermedad relacionada con el alcohol; y 3) Puntuaciones en el índice de comorbilidad de Charlson (0, bajo; 1-2, medio; o ≥ 3 , alto; según los diagnósticos establecidos en los últimos cinco años antes de la entrada en la cohorte); así como si el participante era un usuario prevalente de valsartán en el comienzo del período de estudio o si lo inició durante el período de estudio.

B) SEGUIMIENTO Y PÉRDIDAS.

1º ¿Cómo se midió la exposición en los grupos, y qué validez tiene la medición?

Dentro de la cohorte del estudio, se tomó como exposición de cada participante a la contaminación por NDMA la identificación del medicamento (monofármaco, no asociado) registrada en el Registro Nacional de Prescripciones para el producto único de valsartán y su fabricante. La validez de su contenido es alta³.

De los 128 productos con valsartán únicos utilizados durante 2012-18 en la población de estudio, se encontraron 18 productos farmacéuticos (que constituían el 18% de todas las prescripciones) que se fabricaron con un ingrediente farmacéutico activo de Zhejiang Huahai

³ Pottegard A, Schmidt SAJ, Wallach-Kildemoes H, et al. Data Resource Profile: The Danish National Prescription Registry. *Int J Epidemiol* 2017 Jun 1;46:798-798f.

Pharmaceuticals. Estos medicamentos se clasificaron como “probablemente” contaminados con NDMA. Además, 36 productos farmacéuticos (26% de todas las prescripciones) se clasificaron como “posiblemente” contaminados con NDMA, ya que contenían un ingrediente farmacéutico activo de Zhejiang Huahai Pharmaceuticals y de otras compañías. En el análisis principal, los investigadores agruparon las recetas de valsartán clasificadas como probables y posiblemente contaminadas con NDMA. Setenta y cuatro productos farmacéuticos (55% de todas las recetas) fueron clasificados como “improbablemente” contaminados con NDMA ya que no contenían ningún ingrediente farmacéutico activo de Zhejiang Huahai Pharmaceuticals.

A pesar de que el registro de prescripciones lo consideramos de validez alta, lo prescrito no significa inequívocamente que es tomado. Pero un estudio transversal mostró que la no adherencia en la atención primaria de Dinamarca es del 9,3% en general, siendo del 4,7% en el grupo Cardiovascular de la ATC⁴.

Teniendo en cuenta las fortalezas y limitaciones, añadiendo que la cantidad de NDMA es estimada indirectamente (y no declarada con precisión), estimamos que la validez de estos datos como exposición real es MODERADA.

2º ¿Cómo se midió el resultado en los grupos, y qué validez tiene la medición?

Los investigadores obtuvieron los registros de incidencia de cáncer del Registro Danés de Cáncer (usando la CIE-10). Este registro se fundó en 1942 y contiene datos sobre la incidencia del cáncer en la población danesa desde 1943. La validez del mismo se garantiza mediante la aplicación de rutinas de control de calidad manuales en la producción diaria del Registro de cáncer, la aplicación de la lógica automatizada del cáncer y el uso de múltiples notificaciones de diferentes fuentes de datos, lo que también garantiza un alto grado de completitud⁵.

Por la combinación de estos factores, estimamos que la validez de estos datos es MODERADA-ALTA.

3º Tiempo de seguimiento conseguido: mediana de 4,6 años [IQR, 2 a 5,5]. **¿Fue suficientemente completo el tiempo entre exposición y evento?:** Sí, pero alcanzando sólo la incidencia a bajo-medio plazo, y no a largo plazo.

4º Pérdidas de seguimiento: No procede en este estudio.

C) RESULTADOS.

1º Cáncer por todas las causas

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer por todas las causas: 1) Al comparar la cohorte de NO expuestos frente a toda la cohorte de expuestos a NDMA; 2) Al comparar la cohorte de NO expuestos frente a los tres subgrupos de exposición a NDMA por su asociación al total acumulado de mg de valsartán contaminado: < 20.000 mg; de 20.000 a 50.000 mg; y > 50.000 mg.

Mostramos más exhaustivamente los datos en la **tabla 2**.

2º Cánceres específicos

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de los siguientes cánceres específicos: cáncer colorrectal (51 casos), HR 1,46 (IC 95%, 0,79-2,73); próstata (47 casos); pulmón (39 casos); mama (36 casos); melanoma (17 casos); útero (15 casos); páncreas (12 casos); riñón (8 casos), vejiga (8 casos).

El número de casos no es lo suficientemente grande como para garantizar el grado de asociación entre exposición y cánceres específicos (no puede descartarse un error beta).

3º ¿Existe algún gradiente dosis-respuesta?

⁴ Pottegard A, Christensen Rd, Houji A, et al. Primary nonadherence in general practice: a Danish register study. Eur J Clin Pharmacol 2014 Jun;70:757-63.

⁵ Gjerstorff ML. The Danish Cancer Registry. Scand J Public Health. 2011 Jul;39(7 Suppl):42-5

Más vs menos dosis: Al comparar la cohorte de NO expuestos frente a los tres subgrupos de exposición a NDMA (por su asociación al total acumulado de mg de valsartán contaminado: < 20.000 mg; de 20.000 a 50.000 mg; y > 50.000 mg), no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los tres casos. El test para la tendencia no es estadísticamente significativo, $p=0,70$, lo que es consistente con más dosis, igual incidencia de cáncer.

El uso de los miligramos de valsartán como escala para el análisis de la respuesta a la dosis se basó en la observación de que el contenido de NDMA para cada tableta parece estar relacionado con la dosis de la tableta. Con un uso diario estimado de 80-160 mg (la dosis diaria definida de valsartán es de 80 mg), estos cortes correspondieron aproximadamente a <200, 200-499 y ≥ 500 tabletas.

4º ¿Se hicieron análisis de sensibilidad?

Variando el tiempo de demora: La variación del tiempo de demora de un año (utilizado en los análisis principales) a seis meses o dos años arrojó estimaciones de riesgo ligeramente más altas con el aumento del tiempo de demora, con un HR 1,17 (0,88-1,55), que no alcanzó significación estadística.

Eliminando los “posiblemente” contaminados: El resultado principal no cambió cuando se eliminó a los “posiblemente”, dejando sólo los “probablemente” contaminados.

Otros subgrupos: El resultado principal no cambió en los tres siguientes análisis de subgrupos: a) varones y mujeres; b) mayores y menores de 70 años; y c) usuarios prevalentes sí y no prevalentes.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR)

1º Respecto al presente estudio

La principal debilidad del estudio es que esta mediana de seguimiento no incluye más allá del medio plazo. Además, el seguimiento limitado combinado con el bajo uso de valsartán en Dinamarca conduce a una precisión limitada.

La exposición se basa en suposiciones sobre el contenido NDMA. Pero el resultado no cambió tras un análisis de sensibilidad, eliminado el subgrupo con fuentes menos ciertas de NDMA. Con independencia de ello, los estudios futuros deben utilizar datos sobre el contenido real de NDMA de las tabletas individuales de valsartán una vez que dicha información esté disponible.

El número de casos no es lo suficiente como para garantizar el grado de asociación entre exposición y cánceres específicos.

2º Plausibilidad biológica

No existen estudios experimentales en humanos.

La evidencia de carcinogenicidad en ratas se ha informado en dosis de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Con concentraciones de hasta 22 μg de NDMA en los comprimidos de valsartán de 320 mg y 10 μg de NDMA en comprimidos de 160 mg, la exposición diaria para una persona de 70 kg varía de 0,14 a 0,31 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Aunque no es posible extrapolar directamente de animales a humanos, la exposición diaria en humanos es aproximadamente 30 veces menor que la dosis más baja que conduce al cáncer de hígado en ratas.

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA

1º Conflictos de intereses financieros y no financieros.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

El estudio no recibió ninguna financiación.

2º Factores que pueden aumentar la validez de un estudio de cohortes retrospectivo:

1. ¿Magnitud grande del efecto?: La magnitud del efecto es nula, en el sentido de que no se encuentra asociación estadísticamente significativa entre la exposición frente a la no exposición.

2. Al eliminar (o ajustar) los factores de confusión que modifican el efecto, ¿sigue manteniéndose la dirección de tal efecto. Al ajustar por las covariables no cambia la ausencia de efecto respecto al efecto crudo (considerado el ajustado sólo por sexo y edad).

Al practicar los análisis de subgrupos, tampoco.

3. ¿Existencia de gradiente o efecto dosis-respuesta?: Al practicar un gradiente de subgrupos con dosis crecientes, se mantiene la ausencia de efecto obtenido con la cohorte completa.

Sistema GRADE: **Validez de la evidencia MODERADA.** Justificamos el aumento de la validez porque: 1) La ausencia de efecto en los cánceres totales se mantiene al eliminar los factores de confusión y al practicar un gradiente dosis-respuesta; 2) Estimamos la calidad de la exposición como moderada, y la del resultado como moderada-alta; 3) La ausencia de efecto en humanos “podría explicarse” por la plausibilidad biológica de las dosis mucho más altas asociadas con cáncer en ratas.

No aumentamos más esta graduación de la validez porque: 1) La mediana de seguimiento sólo alcanza el corto y medio plazo, pero no el largo plazo; 2) La muestra no es lo suficientemente grande como para alcanzar potencia estadística para la medición de los cánceres específicos, así como de algunos subgrupos informativos.

VI. CONCLUSIONES

Con una validez de evidencia estimada como moderada, en este estudio de cohortes a nivel nacional de usuarios daneses de valsartán, con una mediana de 66 años (rango intercuartílico 58 a 74), no se observó un aumento en el riesgo general a corto plazo de cáncer asociado con el uso de productos de valsartán potencialmente contaminados con N-nitrosodimetilamina (NDMA).

Tabla 1: Características basales de los usuarios de valsartán que ingresaron al estudio, y entre aquellos potencialmente expuestos y no expuestos a N-nitrosodimetilamina (NDMA).

Características	Todos (n= 5150)	Exposición a N-nitrosodimetilamina		
		Expuestos más de 1 año (*) (n= 3450)	No expuestos (*) (n= 3625)	valor de p para la diferencia
Sexo:				
Varones	2531 (49,1%)	1630 (46,9%)	1745 (43,6%)	0,010
Mujeres	2619 (50,9%)	1820 (53,1%)	1880 (56,4%)	0,210
Edad (años)				
Mediana [rango intercuartílico]	66 [IQR, 58-74]	-	-	
40-69	3195 (62,0%)	2197 (65,0%)	2164 (61,2%)	0,290
≥70	1955 (38,0%)	1253 (35,0%)	1461 (38,8%)	< 0,001
Usuarios prevalentes de valsartán (†):				
No	2870 (55,7%)	2012 (51,2%)	1353 (25,7%)	< 0,001
Sí	2280 (44,3%)	1438 (48,8%)	2272 (74,3%)	< 0,001
Puntuación índ Comorbilidad Charlson				
0 (bajo)	3864 (75,0%)	2697 (79,0%)	2635 (74,9%)	0,035
1	884 (17,2%)	541 (15,3%)	670 (17,1%)	0,000
2	217 (4,2%)	117 (3,2%)	168 (4,5%)	0,002
≥3 (alto)	185 (3,6%)	95 (2,5%)	152 (3,4%)	0,000
Medicamentos que están tomando:				
Aspirina baja dosis	1388 (27,0%)	842 (25,2%)	1092 (29,2%)	0,000
AINEs	772 (15,0%)	533 (15,5%)	513 (16,0%)	0,455
Estatinas	1924 (37,4%)	1185 (35,1%)	1457 (37,4%)	< 0,001
Espiroinolactona	405 (7,9%)	117 (3,2%)	362 (4,9%)	< 0,001
Glucocorticoides uso sistémico	244 (4,7%)	166 (4,5%)	171 (4,3%)	0,812
Inhibidores de 5-α reductasa	64 (1,2%)	41 (1,2%)	47 (0,9%)	0,533
Antidepresivos ISRS	299 (5,8%)	196 (5,7%)	223 (6,0%)	0,072
Terapia Hormonal Sustitutiva	454 (8,8%)	319 (9,8%)	338 (9,9%)	0,471
Diagnosticos:				
Diabetes tipo 1 o tipo 2	899 (17,5%)	559 (16,1%)	667 (18,0%)	0,001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	247 (4,8%)	131 (3,5%)	200 (4,3%)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	535 (10,4%)	117 (2,9%)	497 (5,3%)	< 0,001
Enfermedad relacionada con el alcohol	48 (0,9%)	28 (0,7%)	34 (0,7%)	0,454
(*) Características ponderadas por la proporción del tiempo total expuesto o no expuesto con la que contribuyeron las personas, porporcionando por tanto la distribución de las covariables en la comparación de análisis principal.				
(†) Se refiere a que está incluido en el estudio el 1 de enero de 2012 por haber tenido una aprescripción de valsartán entre septiembre y diciembre de 2011.				
La cohorte del estudio incluyó a todos los registros de pacientes daneses a los que se prescribió valsartán durante el período de estudio del 1-ene-2012 al 30-jun-2018. Estos son los que constituyen la columna "Todos (n= 5150)".				
Las dos columnas que se comparan la constituyen los "Expuestos más de 1 año (n= 3450)" frente a los "No expuestos (n= 3625)".				

Tabla 2: Estimaciones para la asociación entre el uso de productos de valsartán potencialmente contaminados con N-nitrosodimetilamina (NDMA) y el riesgo de cáncer, en comparación con los productos de valsartán no contaminado.

Expuestos a todos los estratos en mg de valsartán contaminado de NDMA [Personas-año = 11.920]	No expuestos porque el valsartán no estaba contaminado de NDMA [Personas-año = 7.344]	HR (IC 95%) (*)	RAR (IC 95%) por año (*)	NNT (IC 95%) por año (*)
---	---	-----------------	--------------------------	--------------------------

Análisis de toda la cohorte completa

Cáncer por todas las causas	1,54% / año	1,42% / año	1,09 (0,85-1,41)	-0,13% (-0,58% a 0,21%)	-789 (472 a -174)
-----------------------------	-------------	-------------	------------------	-------------------------	-------------------

Análisis por subgrupos (SG) de exposición a NDMA por su asociación al total acumulado de mg de valsartán contaminado

	Subgrupo expuestos a < 20.000 mg de valsartán contaminado de NDMA [Personas-año = 3.776]	Subgrupo expuestos a 20.000-50.000 mg de valsartán contaminado de NDMA [Personas-año = 2.836]	Subgrupo expuestos a > 50.000 mg de valsartán contaminado de NDMA [Personas-año = 5.308]	No expuestos porque el valsartán no estaba contaminado de NDMA [Personas-año = 7.344]	HR (IC 95%) (*)	RAR (IC 95%) por año (*)	NNT (IC 95%) por año (*)
Cáncer por todas las causas	1,63% / año			1,42% / año	1,15 (0,83-1,59)	-0,21% (-0,83% a 0,24%)	-473 (417 a -121)
		1,41% / año		1,42% / año	0,99 (0,69-1,43)	0,01% (-0,6% a 0,44%)	7092 (228 a -165)
			1,56% / año	1,42% / año	1,10 (0,82-1,50)	-0,14% (-0,7% a 0,25%)	-710 (394 a -142)

(*) Ajustado por las 18 covariables siguientes: Utilización de aspirina en dosis bajas, AINEs, inhibidores de la 5- α reductasa, estatinas, espironolactona, esteroides orales, terapia hormonal sustitutiva, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; 2) Diagnósticos previos (dentro de los cinco años posteriores a la entrada en la cohorte) de diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca y enfermedad relacionada con el alcohol; y 3) Puntuaciones en el índice de comorbilidad de Charlson (0, bajo; 1-2, medio; ≥ 3 , alto; según los diagnósticos establecidos en los últimos cinco años antes de la entrada en la cohorte); así como si el participante era un usuario prevalente de valsartán en el comienzo del período de estudio o si lo inició durante el período de estudio.