

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio EXAMINE: Resultados cardiovasculares de alogliptina frente a placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tras síndrome agudo coronario.

William B et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2013 Oct 3; 369:1327-1335.

Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; FGE: Filtración Glomerular estimada (en ml/min/1,73 m²); FDA: Food and Drug Administration; Hb1Ac: hemoglobina glicosilada; HR: hazard ratio; GLP-1 (glucagón like peptide): péptido semejante a glucagón tipo 1. IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; IQR: rango intercuartílico; MNI: margen de no inferioridad; MortCV: mortalidad cardiovascular; LSN: límite superior considerado normal; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

NOTA: Utilizando la calculadora disponible en evalmed.es (pestaña HERRAMIENTAS), nosotros hemos calculado por incidencias acumuladas las medidas del efecto: RR, RAR, NNT y potencia resultante. Todos los intervalos de confianza los hemos calculado para una confianza del 95% (IC95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje.

I. INTRODUCCIÓN.

El riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos es de dos a cuatro veces superior con respecto a los pacientes que no lo son. Por ello, desde diciembre de 2008 la FDA estableció la necesidad de demostrar la seguridad cardiovascular antes de aprobar cualquier fármaco hipoglucemiante. En este sentido, saxagliptina es el primer inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) que se ha sometido a prueba mediante el estudio SAVOR-TIMI 53 1, en el que saxagliptina mostró significativamente más daños añadidos que placebo en Hospitalización por insuficiencia cardíaca, con un NND 135 (IC 95%, 72 a 518) en 2 años, no mostró beneficios estadísticamente significativos en ninguna variable de resultados en salud, y asimismo no mostró diferencias estadísticamente significativas en la Mortalidad CV, Mortalidad total, IAM, y ACV isquémico.

Alogliptina es el segundo DPP-4 que se somete a prueba para averiguar si la morbi-mortalidad CV es menor, igual o mayor que con placebo.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVOS: Evaluar la morbimortalidad cardiovascular de alogliptina frente a placebo, cuando ambos se añaden al tratamiento antidiabético convencional, en pacientes con DM2 y síndrome agudo coronario reciente (Prevención Secundaria).

Duración planificada: El protocolo² estima una mediana de seguimiento de 2 años, sin embargo nosotros hemos calculado que para obtener 1900 pacientes por grupo hacen falta 2,386 años.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico aleatorizado, controlado (placebo), doble ciego y multicéntrico (898 centros de 49 países). Asumiendo, según el protocolo, un 6%/año de un primer evento de [Mortalidad CV, IAM no fatal o ACV no fatal] en el grupo de control, con un MNI < 1,3 en el límite superior del IC 95% del HR³, una significación estadística del 2,5% (una cola) y una

¹ Scirica BM et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2013 Oct 3; 369:1317-1326.

² Protocol for: White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.

³ Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) Guidance for industry: diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes.

potencia estadística del 90%, es necesaria una media de seguimiento de 2,386 años para obtener 1900 pacientes por grupo, que los investigadores recrecen a 1919 porque esperaban unas pérdidas del 1%. Sin embargo, en medio del desarrollo del estudio, al rediseñar la muestra en función de la velocidad del reclutamiento y no de la media de eventos-año, los autores modificaron el tamaño de la muestra a 2.700 pacientes por grupo, acortándose el tiempo de seguimiento.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de personas necesario de cada uno de los grupos			
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES		Seguimiento proyectado para el % de eventos esperados en 2,386 años	
% RA control	14,3%	qA	0,857
% RA intervención	18,2%	qB	0,818
pM (=proporción Media)	0,163	qM	0,837
Para un error alfa	5,0% => z α/2		1,960
Para un error beta	10,0% => zβ =		1,282
Numerador	2,861		
Denominador	0,002		
n (cada grupo) =	1.900		
2n (total) =	3.800		
Esperando unas pérdidas del 1% => Total =			3.838
Si = Sc ^{HR}	RAC/año	6,0%	
1-RAi = (1-RAC) ^{HR}	HR =	1,30	
RAi = 1 - (1-RAC) ^{HR}	RAC =	14,3%	en 2,386 años
	RAi =	18,2%	
Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?		272	Nº eventos esperados en el grupo control = 14,3% x 1900
		346	Nº eventos esperados en el grupo intervención = 18,2% x 1900
		618	Suma de los eventos
% Riesgo esperado en el grupo de control = 6%/año x 2,386 años = 14,3%			
% Riesgo esperado en el grupo de intervención = RAi = 1 - (1 - RAC) ^{HR} = 1 - (1 - 0,143) ^{1,3} = 18,2%			

Como medida del efecto para las variables entre ambos grupos, los investigadores obtienen el HR (con sus respectivos IC 95%) mediante la regresión logística de Cox. Y, puesto que la relevancia clínica no puede estimarse sólo con el HR, para poder estimarla nosotros hemos calculado por incidencias acumuladas el RR, la RAR, el NNT y la potencia estadística resultante.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes con DM2 documentada, que estuvieran recibiendo tratamiento hipoglucemiante (que no fueran inhibidores de la DDP-4 ni agonistas del GLP-1) y con un síndrome agudo coronario entre los 15 y 90 días previos a la aleatorización. Los pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales debían tener una HbA1c entre 6,5 y 11% y aquellos en tratamiento con insulina debían tener una HbA1c entre 7 y 11%. El síndrome coronario agudo se define como IAM o angina inestable que necesita hospitalización.

2º Criterios de exclusión: Diabetes mellitus tipo 1, diálisis en los 14 días previos, insuficiencia cardíaca clase IV de la New York Heart Association (NYHA), angina refractaria, arritmia incontrolada, enfermedad valvular crítica o hipertensión severa descontrolada.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables aportadas por los autores: Los investigadores determinaron como variable primaria el tiempo hasta el primer evento de la combinada [Mortalidad CV, IAM no fatal o ACV no fatal]. Como variables secundarias determinaron otras más, que se muestran en el tabla de resultados.

2008. Disponible en:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> [Consultado 14-abril-2014]

2º Variables de resultados en salud que importan al paciente informado, algunas de las cuales no han sido aportadas por los autores: Nosotros proponemos una lista de variables de resultados en salud que importan al paciente informado, con DM2 de 7,3 años de duración, expresando entre paréntesis la puntuación ordinal de la importancia⁴, que es la siguiente:

1. En las que se evalúa la disminución del riesgo basal: Mortalidad por todas las causas (9); Mortalidad por causa cardiovascular (9); Accidente cerebrovascular no fatal (9); Infarto de miocardio no fatal (8); Insuficiencia cardíaca (8); Amputaciones totales (8); Ceguera (8); Insuficiencia renal con necesidad de diálisis (8); Ataque isquémico transitorio (7); Enfermedad arterial periférica o claudicación intermitente (7); Pérdida de visión (7); Desprendimiento de retina (7); Pie diabético (7); Polineuropatía (6); Impotencia (6).

2. En las que se evalúa el aumento del riesgo basal: Pancreatitis aguda (8); Hipoglucemia grave (8); Hipoglucemia moderada o leve (6); Obesidad (6); Efectos adversos gastrointestinales (5).

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, mediante un sistema computarizado. Se hizo estratificado por bloques de 2, para equilibrar: 1) región geográfica de procedencia; y 2) función renal según la tasa de Filtración Glomerular estimada⁵ (FGE).

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: Alogliptina, 2701 pacientes.

b) Grupo de control: Placebo, 2679 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, salvo unas pequeñas diferencias que no fueron estadísticamente significativas entre: edad > 65 años 36% grupo intervención vs 34,9% grupo control, $p=0,3$; mayor porcentaje de HTA en grupo control vs grupo intervención, 83,6% vs 82,5%, $p=0,2$; FGE < 60 mL/min en grupo control de 29,6% y en grupo intervención de 28,6%, $p=0,3$. **Resumidamente fueron:** Mediana de edad 61 años; Mayores de 65 años: 14,1%; Varones 68%; Peso 80 Kg; IMC 28,7 Kg/m² (DE 6,55); Duración de la diabetes: mediana 7,1 años (IQR 2,8 a 13,7); Hb1Ac: media 8% (DE 1,1); fumadores 14,3%; IAM 87,5%; colocación percutánea de stent 62,8%; bypass coronario 12,7%; insuficiencia cardíaca congestiva 27,8%; ACV 7,2%; enfermedad arterial periférica 9,4%; media de FGE 71,2 mL/min. **ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES:** IAM 77,2%; angina inestable que ha requerido hospitalización 22,6%; **MEDICACIÓN DIABETES:** Metformina 67,4%; Sulfonilureas 46,2%; Glitazonas 2,4%; Insulina 30,3%. **MEDICACIÓN CARDIOVASCULAR:** Aspirina 90,8%; Estatinas 90,3%; IECA/ARA II 82,5%; Antagonistas del calcio 22,8%; Betabloqueantes 82,2%.

⁴ Puntuaciones 9, 8 ó 7 (riesgos graves): críticas para la toma de decisiones. Puntuaciones 6, 5 ó 4 (riesgos moderados): importantes pero no críticas para la toma de decisiones. Puntuaciones 3, 2 ó 1 (riesgos leves): no importantes para la toma de decisiones.

⁵ La tasa de Filtración Glomerular estimada (FGE) se calculó mediante la fórmula MDRD-4 = $175 \times (\text{creatinina sérica en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{edad en años})^{-0,203}$. Para las mujeres y los no blancos, el producto de esta ecuación se multiplicó por un factor de corrección de 0,742 y 1,21, respectivamente.

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, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Los pacientes recibieron alogliptina 25 mg/día (ó 12,5 mg/día en pacientes con un FGE 30-60 ml/min desde el inicio o de aparición en el curso del estudio; ó 6,25 mg/día en paciente con un FGE < 30 ml/min desde el inicio o de aparición en el curso del estudio) o bien un placebo en condiciones similares.

Todas las demás medicaciones para diabetes y enfermedad cardiovascular (incluyendo adiciones, cambios de dosis o discontinuación) fueron ajustadas según el facultativo responsable del seguimiento. No se permitió el uso concomitante de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o agonistas del péptido semejante a glucagón tipo 1 (GLP-1).

2º Tiempo de seguimiento conseguido: mediana 18 meses (IQR, 9 a 25).

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

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

Abandonos: No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los abandonos en el grupo de alogliptina 564/2701 (20,9%) frente a 606/2679 (22,6%) en el grupo de placebo ($p=0,122$).

Pérdidas: No hubo diferencias entre las 9 en el grupo de alogliptina y las 16 en el grupo placebo.

5º Se efectuó análisis por intención de tratar: Sí.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundaria: Ver en tabla de resultados al final.

2º Efectos adversos: Ver en tabla de resultados al final.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: Ver en tabla de resultados al final.

4º ¿Se hicieron análisis de sensibilidad?: Sí.

IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

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

<p>¿Pregunta clara y precisa?: Sí.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.</p> <p>¿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.</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.</p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?: Sí.</p>

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA.

B) CONFLICTOS DE INTERESES.

Los autores declaran sus relaciones con los laboratorios farmacéuticos en el artículo. El promotor fue Takeda Development Center Americas, que financió el estudio, participó en el diseño del mismo y supervisó su desarrollo. El promotor no participó en la redacción del manuscrito final.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) VARIABLES APORTADAS POR LOS AUTORES.

1º Sin diferencias estadísticamente significativas (resultados en salud) en: 1) La variable principal [Mortalidad CV, IAM o ACV], pues hubo 305/2701 (11,29%) primeros eventos en el grupo de alogliptina frente a 316/2679 (11,8%) en el grupo de placebo; RR 0,96 (0,83-1,11); RAR 0,5% (-1,21% a 2,21%); NNT 199 (45 a -83) en 2 años, y potencia resultante 8,36%. Tanto el RR calculado por incidencias acumuladas como el HR calculado por los autores cumplen el Criterio de No Inferioridad, porque en ambos el límite superior del IC 95% = 1,11 no supera el 1,3, que es el Margen de No Inferioridad (MNI) aceptado por la FDA (p para la no inferioridad < 0,001).

Asimismo no hubo diferencia estadísticamente significativa en las variables: 2) Mortalidad CV; 3) IAM no fatal; 4) ACV no fatal; 5) Revascularización; 6) Muerte por cualquier causa; 7) Muerte CV tanto inmediata como diferida.

2º Beneficios (resultados en salud) estadísticamente significativos. No hubo ninguna variable con más beneficios en salud que placebo.

3º Riesgos añadidos (resultados en salud) estadísticamente significativos: no hubo riesgos añadidos en las variables medidas.

4º Eventos recogidos como efectos adversos: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en Hipoglucemias totales, Hipoglucemias graves, Hipoglucemias moderadas o leves, Pancreatitis aguda, Pancreatitis crónica, Insuficiencia renal con necesidad de diálisis, Angioedema, Cáncer, GOT y GPT > 3 veces el LSN.

5º Variables intermedias:

1) Hemoglobina glicosilada: desde una media inicial de 8% (DE 1,1) en ambos grupos, al final del estudio hubo un mayor descenso con alogliptina (-0,33%) que con placebo (-0,03%), Diferencia de Medias -0,36% (-0,43% a -0,28%).

2) Peso: desde una media inicial de 80 kg en ambos grupos, al final del estudio no hubo diferencia significativa entre el cambio en -1,09 kg con alogliptina y el cambio de -1,04 kg con placebo ($p=0,71$).

B) VARIABLES QUE IMPORTAN AL PACIENTE INFORMADO QUE NO APORTADAS POR LOS AUTORES.

Los autores no aportan datos de "Insuficiencia cardíaca", variable relevante por cuanto saxagliptina mostró en el estudio SAVOR TIMI 53 una significativamente mayor tasa que placebo.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

En **pacientes de 61 años con DM2 de 7,3 años de duración, con historia de IAM en un 87,5% y de ictus en un 7,2%, con mediana de Hb1Ac 8% y FGE media de 71,2 ml/min,** según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte en contra** para la adición de alogliptina al tratamiento convencional.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:

Frente a placebo, alogliptina no mostró diferencias estadísticamente significativas en las variables [Mortalidad CV, IAM o ACV], Mortalidad CV, IAM no fatal, ACV no fatal, Revascularización, ni Muerte por cualquier causa. Tampoco las mostró en las variables recogidas como efectos adversos: Hipoglucemia grave, Hipoglucemia moderada o leve, Pancreatitis aguda, Pancreatitis crónica, Insuficiencia renal con necesidad de diálisis ni Cáncer.

Los autores no aportan datos de "Insuficiencia cardíaca", variable relevante por cuanto saxagliptina mostró en el estudio SAVOR TIMI 53 una significativamente mayor tasa que placebo.

En cuanto a variables intermedias, desde una Hb1Ac inicial del 8%, al final del estudio alogliptina bajó hasta el 7,6% frente al 7,9% de placebo, con una **Diferencia de Medias -0,36% (IC al 95% -0,43%)** que no se tradujo en más beneficios ni en menos daños añadidos de los resultados en salud. No hubo diferencias en la reducción del peso entre ambos.

B) INCONVENIENTES: Tomar medicación adicional.

C) COSTES: Aún no está comercializado en España, pero suponemos que tendrá un coste similar al resto de fármacos de su grupo ya comercializados.

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, aunque faltan los datos de la insuficiencia cardíaca.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No.

Pacientes de 61 años con DM2 de 7,3 años de duración, con historia de IAM en un 87,5% y de ACV en un 7,2%, con mediana de Hb1Ac 8% y FGE media de 71,2 ml/min.						
ECA EXAMINE, mediana de seguimiento 18 meses (rango intercuartílico, 9 a 25)	Alogliptina, nº eventos (%); n=2701	Placebo, nº eventos (%); n=2679	Medidas del efecto calculadas por incidencias acumuladas tras una mediana de seguimiento de 18 meses.			
			RR (IC 95 %)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia resultante
Mortalidad CV, IAM no fatal o ACV no fatal	305/2701 (11,29%)	316/2679 (11,8%)	0,96 (0,83-1,11) (*)	0,50% (-1,21% a 2,21%)	199 (45 a -83)	8,36%
Mortalidad CV	89/2701 (3,3%)	111/2679 (4,14%)	0,80 (0,60-1,05)	0,85% (-0,18% a 1,86%)	118 (54 a -569)	37,74%
IAM no fatal	187/2701 (6,92%)	173/2679 (6,46%)	1,07 (0,88-1,31)	-0,47% (-1,81% a 0,87%)	-215 (114 a -55)	10,12%
ACV no fatal	29/2701 (1,07%)	32/2679 (1,19%)	0,90 (0,55-1,48)	0,12% (-0,46% a 0,7%)	828 (143 a -215)	6,17%
Necesidad de revascularización	344/2701 (12,74%)	359/2679 (13,4%)	0,95 (0,83-1,09)	0,66% (-1,14% a 2,47%)	150 (41 a -88)	10,83%
Mortalidad total	153/2701 (5,66%)	173/2679 (6,46%)	0,88 (0,71-1,08)	0,79% (-0,49% a 2,07%)	126 (48 a -204)	23,01%
Mortalidad por causa CV (tanto inmediata como diferida)	112/2701 (4,15%)	130/2679 (4,85%)	0,85 (0,67-1,09)	0,71% (-0,41% a 1,82%)	142 (55 a -243)	23,94%
Insuficiencia cardíaca	Los autores no ofrecen datos					
Eventos recogidos como efectos adversos						
Hipoglucemias totales	181/2701 (6,7%)	173/2679 (6,46%)	1,04 (0,85-1,27)	-0,24% (-1,57% a 1,09%)	-411 (92 a -64)	5,49%
Hipoglucemia grave	18/2701 (0,67%)	16/2679 (0,6%)	1,12 (0,57-2,18)	-0,07% (-0,51% a 0,38%)	-1445 (264 a -195)	5,06%
Hipoglucemia moderada o leve	163/2701 (6,03%)	157/2679 (5,86%)	1,03 (0,83-1,27)	-0,17% (-1,44% a 1,09%)	-573 (91 a -69)	4,56%
Pancreatitis aguda	12/2701 (0,44%)	8/2679 (0,3%)	1,49 (0,61-3,63)	-0,15% (-0,49% a 0,22%)	-687 (462 a -203)	14%
Pancreatitis crónica	5/2701 (0,19%)	4/2679 (0,15%)	1,24 (0,33-4,61)	-0,04% (-0,29% a 0,23%)	-2793 (439 a -342)	5,07%
Angioedema	17/2701 (0,63%)	13/2679 (0,49%)	1,3 (0,63-2,67)	-0,14% (-0,56% a 0,28%)	-694 (354 a -178)	10,59%
Cáncer	55/2701 (2,04%)	51/2679 (1,9%)	1,07 (0,73-1,56)	-0,13% (-0,89% a 0,62%)	-754 (161 a -113)	5,38%
Insuficiencia renal que precisa diálisis	24/2701 (0,89%)	22/2679 (0,82%)	1,08 (0,61-1,92)	-0,07% (-0,58% a 0,45%)	-1485 (225 a -173)	4,54%
GPT > 3 veces el LSN	64/2701 (2,37%)	46/2679 (1,72%)	1,38 (0,95-2,01)	-0,65% (-1,41% a 0,12%)	-153 (826 a -71)	39,52%
GOT > 3 veces el LSN	48/2701 (1,78%)	43/2679 (1,61%)	1,11 (0,74-1,67)	-0,17% (-0,87% a 0,53%)	-581 (188 a -115)	7,08%
Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; FGE: Filtración Glomerular estimada (en ml/min/1,73 m ²); FDA: Food and Drug Administration; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; MNI: margen de no inferioridad; LSN: límite superior considerado normal; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.						
(*) Tanto el RR calculado por incidencias acumuladas como el HR calculado por los autores cumplen el Criterio de No Inferioridad, porque en ambos el límite superior del IC 95% = 1,11 no supera el 1,30, que es el Margen de No Inferioridad (MNI) aceptado por la FDA (p para la no inferioridad < 0,001).						