

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Efectos de una combinación fija de perindopril e indapamida en resultados macro y microvasculares en pacientes con DM tipo 2.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007 Sep 8;370(9590):829-40.

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; GPC: guía de práctica clínica; Hb1Ac: hemoglobina glicosilada; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; Mort: mortalidad (por todas las causas); 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: Los beneficios y riesgos están calculados por “riesgos acumulados” salvo que se indique otra modalidad. Los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la web evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS.

I. INTRODUCCIÓN.

La hipertensión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con complicaciones MACRO y microvasculares, y parece que el tratamiento con antihipertensivos reduce el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad coronaria. En 2005 algunas evidencias apuntaban a que un control más intensivo de la presión sanguínea se asocia con más protección frente a los eventos MACROvasculares, aunque no es tan clara la evidencia de encontrar más beneficios cardiovasculares (CV) en los tramos más bajos de presión sanguínea. También hay evidencias de que IECA y ARA II retrasan la progresión de la microalbuminuria en pacientes con DM2.

El control intensivo de colesterol, glucemia y presión sanguínea supone alcanzar un objetivo en estas variables intermedias, lo que supone más visitas al médico, más análisis, más ajustes de dosis y más efectos adversos. Este estudio pretende utilizar una dosis fija de antihipertensivo que evite esos riesgos e inconvenientes a los pacientes con DM2 tanto normotensos como hipertensos. Asimismo, mediante su diseño 2 x 2 factorial, también pretende medir la reducción de morbi-mortalidad CV mediante el control intensivo de la glucemia (con un objetivo $\leq 6,5\%$ de Hb1Ac). Se trata, por tanto de dos análisis dentro del mismo ensayo. El presente artículo aborda el primer análisis: la dosis fija de antihipertensivo. En otro artículo se aborda el control intensivo de la glucemia¹.

DISEÑO 2 X 2 FACTORIAL originalmente programado	Perind-Indap	Placebo
Control Intens Gluc	2500	2500
Control Convenc Gluc	2500	2500

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO.

Averiguar si una dosis fija de perindopril-indapamida reduce los eventos MACRO y microvasculares en pacientes con DM2, independientemente de su presión sanguínea en el inicio o del uso de otros antihipertensivos.

Duración programada: 4,5 años en el protocolo.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo aleatorizado y controlado (frente a placebo), doble ciego y multicéntrico. Nivel de significación estadística 5% (dos colas), potencia 90% para detectar una RRR 16%

¹ Patel A, MacMahon S, Chalmers J on behalf of the ADVANCE Collaborative Group, Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.

tanto en la variable [Eventos MACROvasculares] como en la variable [Eventos microvasculares]. Los investigadores informan en la discusión que esperaban un riesgo absoluto del 3%/año en ambas variables, lo que implica inicialmente una muestra de 5.569 pacientes por grupo.

Los autores miden los efectos del tratamiento mediante el modelo de Cox, con el que asimismo hacen los análisis de subgrupos y el estudio de si alguna condición supone interacción. Las diferencias entre ambos grupos al inicio y al final las informan mediante sus respectivas p por contraste de hipótesis.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	13,5%	qA	0,865
% RA intervención	11,5%	qB	0,885
pM (=proporción Media)	0,125	qM	0,875
Para un error alfa	5%	$\Rightarrow z \alpha/2 =$	1,960
Para un error beta	10%	$\Rightarrow z \beta =$	1,282
Numerador	2,296		
Denominador	0,000		
n (cada grupo) =	5.569		
n (total) =	11.138		

Seguimiento proyectado: 4,5 años
Riesgo esperado en el grupo de control = 3%/año x 4,5 años = 13,5%
Riesgo esperado en el grupo de intervención = $RA_i = 1 - (1 - RA_c)^{FR} = 1 - (1 - 0,135)^{0,84} = 11,47\%$

Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?

752	Nº eventos esperados en el grupo control = 13,5% x 5569
639	Nº eventos esperados en el grupo control = 11,47% x 5569
1.391	Suma de los eventos

Significación estadística = 5%
Si potencia estadística = 90% \Rightarrow error beta = 100% - 90% = 10%

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes con DM2 y cualquier tipo de presión sanguínea, que hubieran sido diagnosticados teniendo 30 o más años de edad y que en el momento de la inclusión tuvieran 55 años o más, y además debían tener al menos una de las siguientes características: 1) historia de enfermedad cardiovascular grave (IAM, ACV, ingreso hospitalario por ataque isquémico, por angina inestable, revascularización coronaria, periférica, o amputación secundaria a enfermedad vascular); ó 2) al menos uno de los siguientes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: a) historia de enfermedad microvascular mayor (MACROalbuminuria², retinopatía diabética proliferativa, fotocoagulación retiniana, edema macular o ceguera de un ojo que se crea causada por la diabetes); b) tabaquismo; c) Col-Total >232 mg/dl; d) Col-HDL <38,7 mg/dl; e) mlcroalbuminuria (ratio albúmina/creatinina 30-300 mcg/mg); f) diagnóstico de la DM ≥ 10 años antes de la entrada en el estudio; o g) ≥ 65 años de edad.

2º Criterios de exclusión: Si en opinión del investigador, había una contraindicación a cualquiera de los tratamientos del estudio, o el objetivo de HbA1c < 6,5%, una indicación para la terapia de insulina a largo plazo, o estaban participando en otro ensayo clínico.

D) VARIABLES DE MEDIDA. En el inicio había dos variables principales: a) eventos MACROvasculares; y b) eventos microvasculares. Pero como en la mitad del seguimiento no se alcanzaron los eventos esperados en ambas, el CEIC autorizó la enmienda solicitada por los investigadores consistente en sustituir las dos anteriores por la combinada entre ambas.

1º Variable primaria. Tiempo hasta el primer evento MACROvascular y mlcrovascular [Mortalidad por enfermedad cardiovascular, IAM, ACV o aparición o empeoramiento de la enfermedad renal u ocular por diabetes].

Los eventos MACROvasculares mayores incluyen: a) muerte cardiovascular; b) infarto de miocardio no fatal; o c) ictus no fatal.

La aparición o empeoramiento de nefropatía incluye: a) desarrollo de MACROalbuminuria; b) duplicación de la creatinina sérica a un nivel de al menos 2,26 mg/dl; c) necesidad de terapia de reemplazo renal; o d) muerte debida a la enfermedad renal.

La aparición o empeoramiento de retinopatía incluye: a) ceguera relacionada con la diabetes (variable final); b) terapia de fotocoagulación retiniana; c) desarrollo de la

² Se considera MACROalbuminuria (o proteinuria) cuando el ratio albúmina/creatinina > 300 mcg/mg.

retinopatía proliferativa; o d) edema macular; c) ceguera relacionada con la diabetes; o d) terapia de fotocoagulación retiniana.

2º **Variables secundarias:** Se detallan en las tablas de resultados.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º **¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, tratándose de un diseño 2 x 2 factorial y además estratificado. Primero, el 2 x 2 factorial consiste en que se efectúa una aleatorización en dos columnas de los grupos antihipertensivo frente a placebo y todo ello sobre las dos filas en las que se aleatorizan los grupos de tratamiento intensivo de la glucemia frente a tratamiento convencional. Segundo, además la aleatorización se efectuó estratificando por centro, historia de enfermedad MACROvascular, historia de enfermedad microvascular y utilización de perindopril antes de iniciar el estudio.

2º **¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** Sí, pues se utilizó un computador central, cuya asignación era accesible por Internet, teléfono o fax.

3º **Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.**

a) **Grupo A de intervención:** perindopril-indapamida, 5569 pacientes.

b) **Grupo B de control:** placebo, 5571 pacientes.

3º **¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí. Resumidamente era así: Edad 66 años (DE 7,5); Mujeres 43%; Edad cuando se diagnosticó la diabetes: 58 años (DE 9); IAM 12%; Ictus 9%; Macroalbuminuria 4%; Enf microvascular ocular 7%; Presión sanguínea: media 145/85 mm Hg (el 41% de los pacientes con presión sanguínea <140/90); Tratamiento de HTA 68,5%. FACTORES DE RIESGO MAYORES: Fumadores 15%; Col Total /HDL 201 /50 mg/dl; Ratio albúmina/creatinina: mediana 15 (IQR 7 a 40); Microalbuminuria 26%; Creatinina 1 mg/dl (DE 0,3); Hb1Ac 7,5% (DE 1,6); IMC 28 Kg/m² (DE 5).

4º **¿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 tuvieron un período de rodaje (preasignación) durante 6 semanas, en las que iniciaron con una dosis al día de perindopril 2 mg e indapamida 0,625 mg. Aquellos que toleraron bien esta dosis fueron aleatorizados para recibir perindopril-indapamida o placebo. Después de 3 meses, las dosis al día se duplicaron a 4 mg de perindopril y 1,25 mg de indapamida, y lo mismo se hizo con el placebo.

Las visitas de seguimiento en ambos grupos fueron a los 3, 4 y 6 meses, y posteriormente cada 6 meses.

2º **Tiempo de seguimiento conseguido:** Media 4,3 años (rango 1 mes a 5,6 años) con 24.005 pacientes-año en el grupo de intervención y 23.845 en el grupo de placebo.

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

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

1) **Abandonos de tratamiento:** Se producen más abandonos en el grupo de intervención que en de placebo, y si distribuyeron así: a) **Tos:** 3,3% vs 1,29%, **NND 50 (39 a 69)**; b) **Hipotensión o mareos:** 1,24% vs 0,39%, **NND 18 (85 a 203)**; y c) **Efectos adversos graves.** 1,2% vs 1,18%, $p= 0,93$; d) **Decisión del participante** o incapacidad de acudir a la visita: **9,43%** vs 11,4%, $p<0,01$.

2) **Pérdidas:** fueron similares, pues hubo 4/5569 (0,07%) en el grupo de intervención y 11/5571 (0,2%) en el de placebo, $p= 0,07$.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de tratar.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

Paciente de 66 años (DE 7,5) y DM2 diagnosticada 8-10 años antes, normo o hipertenso, con enfermedad CV establecida o factores de riesgo de enfermedad microvascular.						
ECA ADVANCE, media de seguimiento 4,3 años	Perind-Indap n = 5.569	Placebo n = 5.571	Cálculo por riesgos acumulados			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Variante principal						
MACRO o Microvasculares:	861/5569 (15,46%)	938/5571 (16,84%)	0,92 (0,84-1,00)	1,38 (0,01% a 2,74%)	73 (36 a 10026)	50,56%
MACROvasculares (*)	480/5569 (8,62%)	520/5571 (9,33%)	0,92 (0,82-1,04)	0,71% (-0,35% a 1,78%)	140 (56 a -287)	26,10%
Microvasculares (**)	439/5569 (7,88%)	477/5571 (8,56%)	0,92 (0,81-1,04)	0,68% (-0,34% a 1,7%)	147 (59 a -292)	25,62%
Variante secundarias de resultados finales						
Muerte por cualquier causa	408/5569 (7,33%)	471/5571 (8,45%)	0,87 (0,76-0,98)	1,13% (0,13% a 2,13%)	89 (47 a 799)	59,81%
Muerte por causa CV	211/5569 (3,79%)	257/5571 (4,61%)	0,82 (0,69-0,98)	0,82% (0,08% a 1,57%)	121 (64 a 1327)	58,25%
Muertes no causa CV	197/5569 (3,54%)	212/5571 (3,81%)	0,93 (0,77-1,12)	0,27% (-0,43% a 0,97%)	373 (103 a -231)	11,35%
Total eventos coronarios	468/5569 (8,4%)	535/5571 (9,6%)	0,88 (0,78-0,99)	1,2% (0,14% a 2,26%)	83 (44 a 740)	59,93%
Eventos coronarios mayores	265/5569 (4,76%)	294/5571 (5,28%)	0,90 (0,77-1,06)	0,52% (-0,29% a 1,33%)	193 (75 a -339)	24,01%
Otros eventos coronarios	283/5569 (5,08%)	324/5571 (5,82%)	0,87 (0,75-1,02)	0,73% (-0,11% a 1,58%)	136 (63 a -895)	40,00%
Total eventos cerebrovasculares	286/5569 (5,14%)	303/5571 (5,44%)	0,94 (0,81-1,11)	0,3% (-0,53% a 1,14%)	330 (88 a -189)	10,66%
Eventos cerebrovasculares mayores	215/5569 (3,86%)	218/5571 (3,91%)	0,99 (0,82-1,19)	0,05% (-0,67% a 0,77%)	1906 (129 a -150)	3,46%
Otros eventos cerebrovasculares	79/5569 (1,42%)	99/5571 (1,78%)	0,80 (0,60-1,07)	0,36% (-0,11% a 0,83%)	279 (121 a -876)	32,59%
Nueva microalbuminuria	1094/5569 (19,64%)	1317/5571 (23,64%)	0,83 (0,77-0,89)	4% (2,47% a 5,52%)	25 (18 a 40)	99,92%
Aparición o empeoramiento de nefropatía (†)	181/5569 (3,25%)	216/5571 (3,88%)	0,84 (0,69-1,02)	0,63% (-0,07% a 1,32%)	159 (76 a -1524)	43,05%
Total eventos renales († f)	1243/5569 (22,32%)	1500/5571 (26,93%)	0,83 (0,78-0,88)	4,61% (3,01% a 6,2%)	22 (16 a 33)	99,99%
Deterioro visual	2446/5569 (43,92%)	2514/5571 (45,13%)	0,97 (0,93-1,01)	1,2% (-0,64% a 3,05%)	83 (33 a -156)	24,80%
Aparición o empeoramiento de retinopatía (#)	289/5569 (5,19%)	286/5571 (5,13%)	1,01 (0,86-1,19)	-0,06% (-0,88% a 0,77%)	-1795 (130 a -114)	3,38%
Total de eventos oculares por DM (# †)	2531/5569 (45,45%)	2611/5571 (46,87%)	0,97 (0,93-1,01)	1,42% (-0,43% a 3,27%)	70 (31 a -232)	32,38%

(*) Los eventos MACROvasculares mayores incluyen: [a] mortalidad por causa cardiovascular, b) infarto agudo de miocardio; o c) ictus].

(**) Los eventos microvasculares mayores incluyen: [a] aparición o empeoramiento de nefropatía; o b) aparición o empeoramiento de retinopatía por diabetes].

(†) La aparición o empeoramiento de nefropatía es una variable combinada de las siguientes variables intermedias y resultados en salud: [a] desarrollo de MACROalbuminuria; b) duplicación de la creatinina sérica a un nivel de al menos 2,26 mg/dl; c) necesidad de terapia de reemplazo renal; o d) muerte debida a la enfermedad renal].

(† f) El total de eventos renales es una variable combinada de las siguientes variables intermedias y resultados en salud: [a] nueva microalbuminuria; b) desarrollo de MACROalbuminuria; c) duplicación de la creatinina sérica a un nivel de al menos 2,26 mg/dl; d) necesidad de terapia de reemplazo renal; o e) muerte debida a la enfermedad renal].

(#) La aparición o empeoramiento de retinopatía incluye: [a] ceguera relacionada con la diabetes (variable final); b) terapia de fotocoagulación retiniana; c) desarrollo de la retinopatía proliferativa; o d) edema macular].

(# †) El total de eventos oculares por DM es una variable combinada por: [a] deterioro visual; o b) aparición terapia de fotocoagulación retiniana].

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

2º Efectos adversos: el artículo sólo cita los que motivaron los abandonos de tratamiento, que hemos citado más arriba.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio:

Presión sanguínea: La diferencia en la media durante el estudio a favor del grupo de intervención fue 5,6 (DE 0,2) / 2,2 (DE 1,1) mm Hg.

Reflejamos las otras variables intermedias en la misma tabla que los resultados en salud.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: No lo cita el artículo.

IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

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

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

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA.

B) CONFLICTOS DE INTERESES.

Financiado por el laboratorio Servier y el Consejo de Investigación Médica Australia, pero según consta, el patrocinador, no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, recopilación de datos, ni interpretación de los mismos o la redacción del informe.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) BENEFICIOS (RESULTADOS EN SALUD).

1) [Eventos MACRO o Microvasculares]: Hubo 861/5569 (15,46%) primeros eventos en el grupo de perindopril-indapamida frente a 938/5571 (16,84%) en el grupo placebo. Calculado por incidencias acumuladas se obtienen RR 0,92 (0,84-1,00); RAR 1,38% (0,01% a 2,74%); NNT 73 (36 a 10026) en 4,3 años, magnitud de efecto estimamos muy baja, y potencia resultante 50,6% (resultado no concluyente, por estar muy por debajo del 90% de potencia programada por los investigadores).

2) Muerte por causa cardiovascular: Surgieron 211/5569 (3,79%) en el grupo de perindopril-indapamida frente a 257/5571 (4,61%) en el grupo placebo. Calculado por incidencias acumuladas se obtienen RR 0,82 (0,69-0,98); RAR 0,82% (0,08% a 1,57%); NNT 121 (64 a 1327) en 4,3 años, cuya magnitud de efecto estimamos muy baja, y potencia resultante 58,2% (resultado no concluyente, por estar muy por debajo del 90% de potencia programada por los investigadores).

3) Muerte por cualquier causa: Se produjeron 408/5569 (7,33%) en el grupo de perindopril-indapamida frente a 471/5571 (8,45%) en el grupo placebo. Calculado por incidencias acumuladas se obtienen RR 0,87 (0,76-0,98); RAR 1,13% (0,13% a 2,13%); NNT 89 (47 a 799) en 4,3 años, cuya magnitud de efecto estimamos muy baja, y potencia resultante 59,8% (resultado no concluyente). El valor de esta variable se debe a la "Mortalidad por causa CV" pues no se encontró diferencia significativa en "Mortalidad por causa no CV".

4) Total eventos coronarios: Hubo 468/5569 (8,4%) en el grupo de intervención frente a 535/5571 (9,6%) en el grupo placebo; RR 0,88 (0,78-0,99); RAR 1,2% (0,14% a 2,26%); NNT 83 (44 a 740) en 4,3 años; cuya magnitud de efecto estimamos muy baja, y potencia resultante 59,9% (resultado no concluyente, por estar muy por debajo del 90% de potencia programada por los investigadores).

B) RIESGOS AÑADIDOS (RESULTADOS EN SALUD).

Los investigadores informan de dos riesgos moderados en contra de perindopril-indapamida, que motivan el abandono del tratamiento: 1) Tos: 3,3% vs 1,29%, NND 50 (39 a 69); y 2) Hipotensión o mareos: 1,24% vs 0,39%, NND 18 (85 a 203).

C) NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (RESULTADOS EN SALUD): 1) Eventos MACROvasculares; 2) Eventos microvasculares; 3) Mortalidad no cardiovascular; 4) Eventos coronarios mayores; 5) Otros eventos coronarios; 6) Total eventos cerebrovasculares; 7) Eventos cerebrovasculares mayores; 8) Otros eventos cerebrovasculares; 9) Aparición o empeoramiento de nefropatía; 10) Deterioro visual; 11) Aparición o empeoramiento de retinopatía; y 12) Total de eventos oculares por DM.

D) VALORES EN VARIABLES INTERMEDIAS.

Nueva microalbuminuria: La incidencia fue de 1094/5569 (19,64%) en el grupo de perindopril-indapamida frente a 1317/5571 (23,64%) en el grupo placebo; RR 0,83 (0,77-0,89); RAR 4% (2,47% a 5,52%); NNT 25 (18 a 40) en 4,3 años, y potencia 99,92%.

Coincidimos con los investigadores en que la variable "Total de eventos renales" es estadísticamente significativa únicamente por la anterior variable intermedia (nueva microalbuminuria), tratándose por tanto de una repetición recursiva de la mismas, pues el componente de "Aparición o empeoramiento de nefropatía" no mostró diferencia significativa.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 66 años (DE 7,5) y DM2 diagnosticada 8-10 años antes, normo o hipertensos, con enfermedad CV establecida o factores de riesgo de enfermedad microvascular, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de

este ensayo clínico, hacemos una **recomendación débil a favor**³ de utilización de una dosis fija de perindopril-indapamida.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:

De todas las variables de resultados en salud, únicamente se encuentran beneficios en tres variables: “Mortalidad por causa CV”, “[Eventos MACROvasculares o microvasculares]” y “Total de eventos coronarios”, y éstos son de una magnitud de efecto muy baja y sus resultados son no concluyentes (pues ninguna de ellas alcanzó potencia estadística suficiente). Como variable intermedia es significativo el mejor valor de Incidencia de nueva microalbuminuria, a pesar de lo cual en estos 4,3 años no se traduce en un mejor resultado que placebo en la “Aparición o empeoramiento de nefropatía”.

Los riesgos añadidos (tos e hipotensión o mareos) son de grado moderado y de magnitud baja.

En estas circunstancias no es posible establecer un balance. No obstante, a pesar de que los beneficios son no concluyentes y de magnitud de efecto muy baja, estimamos que éstos superan, aunque muy modestamente, a los riesgos.

B) INCONVENIENTES: El de tomar una pastilla más.

C) COSTES: 0,59 euros/día (215 euros/año).

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

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

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: Al haber hecho una recomendación débil a favor, consideramos que muchas personas (bien informadas) querrían tomar el medicamento, pero un número sustancial no lo querrían.

³ Muchas personas (bien informadas) querrían que se les indicara o aplicara la intervención recomendada, pero un número sustancial no lo querrían.

Paciente de 66 años (DE 7,5) y DM2 diagnosticada 8-10 años antes, normo o hipertenso, con enfermedad CV establecida o factores de riesgo de enfermedad microvascular.						
ECA ADVANCE, media de seguimiento 4,3 años	Perind-Indap n = 5.569	Placebo n = 5.571	Cálculo por riesgos acumulados			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Variable principal						
MACRO o Microvasculares	861/5569 (15,46%)	938/5571 (16,84%)	0,92 (0,84-1,00)	1,38% (0,01% a 2,74%)	73 (36 a 10026)	50,56%
MACROvasculares (*)	480/5569 (8,62%)	520/5571 (9,33%)	0,92 (0,82-1,04)	0,71% (-0,35% a 1,78%)	140 (56 a -287)	26,10%
Microvasculares (**)	439/5569 (7,88%)	477/5571 (8,56%)	0,92 (0,81-1,04)	0,68% (-0,34% a 1,7%)	147 (59 a -292)	25,62%
Variables secundarias de resultados finales						
Muerte por cualquier causa	408/5569 (7,33%)	471/5571 (8,45%)	0,87 (0,76-0,98)	1,13% (0,13% a 2,13%)	89 (47 a 799)	59,81%
Muerte por causa CV	211/5569 (3,79%)	257/5571 (4,61%)	0,82 (0,69-0,98)	0,82% (0,08% a 1,57%)	121 (64 a 1327)	58,25%
Muertes no causa CV	197/5569 (3,54%)	212/5571 (3,81%)	0,93 (0,77-1,12)	0,27% (-0,43% a 0,97%)	373 (103 a -231)	11,35%
Total eventos coronarios	468/5569 (8,4%)	535/5571 (9,6%)	0,88 (0,78-0,99)	1,2% (0,14% a 2,26%)	83 (44 a 740)	59,93%
Eventos coronarios mayores	265/5569 (4,76%)	294/5571 (5,28%)	0,90 (0,77-1,06)	0,52% (-0,29% a 1,33%)	193 (75 a -339)	24,01%
Otros eventos coronarios	283/5569 (5,08%)	324/5571 (5,82%)	0,87 (0,75-1,02)	0,73% (-0,11% a 1,58%)	136 (63 a -895)	40,00%
Total eventos cerebrovasculares	286/5569 (5,14%)	303/5571 (5,44%)	0,94 (0,81-1,11)	0,3% (-0,53% a 1,14%)	330 (88 a -189)	10,66%
Eventos cerebrovasculares mayores	215/5569 (3,86%)	218/5571 (3,91%)	0,99 (0,82-1,19)	0,05% (-0,67% a 0,77%)	1906 (129 a -150)	3,46%
Otros eventos cerebrovasculares	79/5569 (1,42%)	99/5571 (1,78%)	0,80 (0,60-1,07)	0,36% (-0,11% a 0,83%)	279 (121 a -876)	32,59%
Nueva microalbuminuria	1094/5569 (19,64%)	1317/5571 (23,64%)	0,83 (0,77-0,89)	4% (2,47% a 5,52%)	25 (18 a 40)	99,92%
Aparición o empeoramiento de nefropatía (†)	181/5569 (3,25%)	216/5571 (3,88%)	0,84 (0,69-1,02)	0,63% (-0,07% a 1,32%)	159 (76 a -1524)	43,05%
Total eventos renales († †)	1243/5569 (22,32%)	1500/5571 (26,93%)	0,83 (0,78-0,88)	4,61% (3,01% a 6,2%)	22 (16 a 33)	99,99%
Deterioro visual	2446/5569 (43,92%)	2514/5571 (45,13%)	0,97 (0,93-1,01)	1,2% (-0,64% a 3,05%)	83 (33 a -156)	24,80%
Aparición o empeoramiento de retinopatía (#)	289/5569 (5,19%)	286/5571 (5,13%)	1,01 (0,86-1,19)	-0,06% (-0,88% a 0,77%)	-1795 (130 a -114)	3,38%
Total de eventos oculares por DM (# #)	2531/5569 (45,45%)	2611/5571 (46,87%)	0,97 (0,93-1,01)	1,42% (-0,43% a 3,27%)	70 (31 a -232)	32,38%
(*) Los eventos MACROvasculares mayores incluyen: [a] mortalidad por causa cardiovascular; b) infarto agudo de miocardio; o c) ictus].						
(**) Los eventos microvasculares mayores incluyen: [a] aparición o empeoramiento de nefropatía; o b) aparición o empeoramiento de retinopatía por diabetes].						
(†) La aparición o empeoramiento de nefropatía es una variable combinada de las siguientes variables intermedias y resultados en salud: [a] desarrollo de MACROalbuminuria; b) duplicación de la creatinina sérica a un nivel de al menos 2,26 mg/dl; c) necesidad de terapia de reemplazo renal; o d) muerte debida a la enfermedad renal].						
(† †) El total de eventos renales es una variable combinada de las siguientes variables intermedias y resultados en salud: [a] nueva microalbuminuria; b) desarrollo de MACROalbuminuria; c) duplicación de la creatinina sérica a un nivel de al menos 2,26 mg/dl; d) necesidad de terapia de reemplazo renal; o e) muerte debida a la enfermedad renal].						
(#) La aparición o empeoramiento de retinopatía incluye: [a] ceguera relacionada con la diabetes (variable final); b) terapia de fotocoagulación retiniana; c) desarrollo de la retinopatía proliferativa; o d) edema macular].						
(# #) El total de eventos oculares por DM es una variable combinada por: [a] deterioro visual; o b) aparición terapia de fotocoagulación retiniana].						