

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Efecto del ARA II telmisartán en los eventos cardiovasculares de pacientes de alto riesgo intolerantes a los IECA.

Yusuf S, Teo K, Anderson C on behalf of the TRANSCEND Investigators. Effect of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet. 2008 Sep 27;372(9644):1174-83.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **AIT:** ataque isquémico transitorio, **ARA II:** antagonistas del receptor de angiotensina II; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **EA:** efectos adversos; **Enf:** enfermedad; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **IECA:** inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; **LSN:** límite superior a la normalidad; **Mort:** mortalidad (por todas las causas); **MortCV:** mortalidad de origen cardiovascular; **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 del riesgo relativo.

NOTA: Calculamos y mostramos los beneficios y riesgos por "riesgos acumulados" salvo que indiquemos otra modalidad. Los intervalos los calculamos para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la web evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS.

I. INTRODUCCIÓN.

Los IECA reducen la mortalidad, IAM, ACV e insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad CV o en diabéticos de alto riesgo (con afectación de órganos diana). Sin embargo, más de un 20% de los pacientes, en particular mujeres y asiáticos, no los toleran.

Los ARA II: a) frente a los IECA, son similares en eficacia y se toleran mejor en pacientes de alto riesgo después de IAM; b) frente a placebo, reducen la mortalidad y la rehospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI baja, intolerantes a los IECA; c) frente a betabloqueantes, reducen los ACV y la morbilidad CV en pacientes con hipertensión moderada e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Sin embargo, no existe evidencia directa de los beneficios de un ARA II en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en toda la población de alto riesgo cardiovascular.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO.

Se investiga si telmisartán reduce los eventos de la variable [Mortalidad CV, IAM, ACV u Hospitalización por insuficiencia cardíaca] en pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes con daño en órganos diana, sin insuficiencia cardiaca e intolerantes a IECA.

Duración planificada: No lo especifican, pero a tenor del cálculo del tamaño de la muestra debían de esperar un tiempo medio de seguimiento de 4 años.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico. Nivel de significación 5% (2 colas), potencia 94% para detectar una reducción de la variable principal [MortCV, IAM, ACV u Hospitalización por insuficiencia cardíaca] desde un 20,48% de eventos esperados con placebo en 4 años hasta 16,94% esperados con telmisartán, obteniéndose un tamaño de muestra de 3001 pacientes por grupo. Del estudio HOPE se estimó un 5,12% de eventos/año en el grupo placebo, lo que significa que en 4 años se esperan $5,12\% \times 4 = 20,38\%$; y como esperaban obtener un HR de 0,81, operando se obtiene 16,95% de eventos esperados en 4 años en el grupo de telmisartán.

Los autores hicieron las diferencias de supervivencia mediante análisis de Kaplan Meier, y calcularon las diferencias ente ambas curvas de supervivencia mediante el test log-rank. El HR y sus IC 95% los calcularon con el modelo de Cox, con el que hicieron el análisis de subgrupos y calcularon la *p* de las posibles interacciones.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra

CÁLCULO TAMAÑO MUESTRA PARA DIFERENCIAS DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	20.5%	qA	79.52%
% RA intervención	16.9%	qB	83.06%
pM (=promporción Media)	0,187105801	qM	0,812894199
Para un error alfa	5%	=> z α/2 =	1,960
Para un error beta	6%	=> zβ =	1,555
numerador	3,758		
denominador	0,001252339		
n (cada grupo) =	3.001		
2n (total) =	6.002		

Seguimiento proyectado: 4 años
Riesgo esperado en el grupo de control = 5,12%/año x 4 años = 20,5%
Riesgo esperado en el grupo de intervención = RAi= 1 - (1-RAc)^{ti} = 1 - (1-0,205)^{0,81} = 16,9%

Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?	
615	Nº eventos esperados en el grupo control = 20,5% x 3001
508	Nº eventos esperados en el grupo control = 16,9% x 3001
1.123	Suma de los eventos

Significación estadística = 5%
Si potencia estadística = 94% => error beta = 100% - 94% = 6%

D) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes intolerantes a IECA con enfermedad coronaria establecida, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular o diabetes con afectación de órganos diana (aunque los autores no especifican cuáles y en qué grado ni siquiera en el protocolo).

2º Criterios de exclusión: Pacientes con insuficiencia cardíaca, significativa obstrucción valvular primaria o del tracto de salida cardíaco, pericarditis constrictiva, cardiopatía congénita compleja, síncope de origen desconocido, cirugía cardíaca planificada o revascularización cardíaca en los últimos 3 meses, presión arterial sistólica < 160 mmHg, trasplante de corazón, hemorragia subaranoidea, estenosis significativa de la arteria renal, creatinina > 3 mg/dl, proteinuria o disfunción hepática.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: Combinada de [MortCV, IAM, ACV u Hospitalización por insuficiencia cardíaca].

2º Variables secundarias: Se muestran en la tabla de resultados.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, los pacientes fueron asignados por un sistema central de aleatorización automatizado para recibir placebo o telmisartán, estratificados por el hospital.

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:** Telmisartán, 2.954 pacientes.

b) **Grupo de control:** Placebo, 2.972 pacientes.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, en el inicio. Resumidamente fueron: Edad 67 años; Mujeres 43%; Presión sanguínea 141 (DE 16,6) / 81,9 (DE 10,1) mmHg; Frecuencia cardíaca 68,8 puls/min; IMC 28,1 Kg/m²; Colesterol total/LDL/HDL 197/116/49 mg/dl; TG 158 mg/dl; Glucosa 117 mg/dl; Creatinina 1 mg/dl; Potasio 17,1 mg/dl. **MORBILIDAD:** Enf coronaria: 74.5%; IAM 46,3%; Angina estable 37,1%; Angina inestable 15,2%; ACV o AIT 22%; Enf arterial periférica 11,3%; HTA 76,4%; Diabetes 35,7%; Hipertrofia ventriculo izquierdo por ECG 13,1%;

Microalbuminuria 10,4%; Bypass coronario 18,8%; Cateterismo 26,2%; Fumadores 9,8%, Exfumadores 43,2%. **MEDICACIONES:** Betabloquantes 58%; Calcio antagonistas 40%; Estatinas 55%; Antiagregantes plaquetarios 79,5%.

Hubo diferencias estadísticamente significativas al final del estudio en las medicaciones antihipertensivas de base, entre el grupo de telmisartán y el grupo placebo: Calcio antagonistas 38% vs 45,9% ($p<0,001$); Diuréticos 33,7% vs 40,0% ($p<0,001$); Alfabloqueantes 5,3% vs 7,5% ($p=0,002$); ARA II distintos a telmisartán: 5,8% vs 7,6% ($p=0,01$).

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, ABADONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Telmisartán 80 mg/día. Los pacientes de ambos grupos fueron seguidos en visitas programadas a las 6 semanas, a los 6 meses y posteriormente cada 6 meses.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Mediana de 4,7 años (IQR 4,3-5,3).

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

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

Abandonos: 639 (21,6%) en el grupo de telmisartán frente a 705 (23,7%) en el grupo placebo, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,055$).

Pérdidas: 10 (0,34%) en el grupo de telmisartán frente a 8 (0,27%) en el grupo placebo, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,628$). Por tanto, se conoció el estado vital del 99,7% de los pacientes al final del estudio.

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 67 años (DE 7,3), con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o con DM y afectación de órganos diana, e intolerante a los IECA							
TRANSCEND; mediana 4,7 AÑOS n=2954	Telmisartán n=2974	Placebo n=2972	Time to event	Cálculo por riesgos acumulados			1-β = potencia estadística resultante
			HR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
VARIABLE PRINCIPAL							
[MortCV, IAM, ACV u Hospitalización por insuficiencia cardíaca]	465 (15,7%)	504 (17,0%)	0,92 (0,81-1,05)	0,93 (0,83-1,04)	1,22% (-0,67% a 3,1%)	82 (32 a -150)	24,34%
Detalles de la variable principal							
MortCV	227 (7,7%)	223 (7,5%)	1,03 (0,85-1,24)	1,02 (0,86-1,22)	-0,18% (-1,53% a 1,17%)	-552 (85 a -65)	4,48%
IAM	116 (3,9%)	147 (5,0%)	0,79 (0,62-1,01)	0,79 (0,63-1,01)	1,02% (-0,04% a 2,07%)	98 (48 a -264)	47,70%
ACV	112 (3,8%)	136 (4,6%)	0,83 (0,64-1,06)	0,83 (0,65-1,06)	0,78% (-0,24% a 1,81%)	127 (55 a -411)	32,48%
Hospitalización por Insuf cardíaca	134 (4,5%)	129 (4,3%)	1,05 (0,82-1,34)	1,05 (0,83-1,32)	-0,2% (-1,25% a 0,86%)	-511 (116 a -80)	5,54%
VARIABLES SECUNDARIAS							
[MortCV, IAM o ACV]	384 (13,0%)	440 (14,8%)	0,86 (0,74-1,00)	0,88 (0,77-1,00)	1,81% (0,04% a 3,57%)	55 (28 a 2306)	51,82%
Insuficiencia cardíaca	191 (6,5)	197 (6,6%)	0,98 (0,80-1,01)	0,98 (0,80-1,18)	0,16% (-1,1% a 1,43%)	615 (70 a -91)	4,39%
Revascularización	349 (11,8%)	390 (13,1%)	0,90 (0,77-1,03)	0,90 (0,79-1,03)	1,31% (-0,38% a 2,99%)	76 (33 a -266)	33,05%
Fibrilación auricular	182 (6,4%)	180(6,3%)	1,02 (0,83-1,26)	1,02 (0,83-1,24)	-0,1% (-1,33% a 1,12%)	-956 (89 a -75)	3,66%
Nueva diabetes o glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl	359 (20,1%)	393 (21,6%)	0,91 (0,79-1,05)	0,92 (0,8-1,05)	1,07% (-0,63% a 2,77%)	93 (36 a -160)	23,45%
Nuevo diagnóstico clínico de diabetes	209 (11,0%)	245 (12,8%)	0,85 (0,71-1,02)	0,86 (0,72-1,02)	1,17% (-0,19% a 2,52%)	86 (40 a -526)	39,30%
OTRAS VARIABLES							
Muerte por cualquier causa	364 (12,3%)	349 (11,7%)	1,05 (0,91-1,22)	1,05 (0,91-1,20)	-0,58% (-2,24% a 1,08%)	-173 (93 a -45)	10,11%
Hospitalización	1477 (50,0%)	1526 (51,4%)		0,97 (0,93-1,02)	1,35% (-1,2% a 3,89%)	74 (26 a -84)	17,74%
Hospitalización por causa CV	894 (30,3%)	980 (33,0%)		0,92 (0,85-0,99)	2,71% (0,35% a 5,08%)	37 (20 a 288)	61,03%
Angina con hospitalización y cambios en el ECG	253 (8,6%)	287 (9,7%)	0,88 (0,74-1,04)	0,89 (0,75-1,04)	1,09% (-0,38% a 2,56%)	92 (39 a -266)	30,80%
Hipertrofia ventricular izquierda (ECG)	128 (5,0%)	202 (7,9%)	0,62 (0,50-0,78)	0,64 (0,51-0,79)	2,46% (1,29% a 3,63%)	41 (28 a 78)	98,50%
Cancer	236 (8,0%)	204 (6,9%)	1,17 (0,97-1,42)	1,16 (0,97-1,39)	-1,13% (-2,46% a 0,22%)	-89 (-464 a -41)	37,80%
Enfermedad macro y microvascular (*)	523 (17,7%)	587 (19,8%)	0,89 (0,79-1,00)	0,90 (0,81-1,00)	2,05% (0,06% a 4,03%)	49 (25 a 1641)	52,22%
Enfermedad macro y microvascular, con desarrollo de microalbuminuria	742 (25,1%)	861 (29,0%)	0,85 (0,77-0,94)	0,87 (0,80-0,94)	3,85% (1,6% a 6,11%)	26 (16 a 63)	91,50%

(*) Se consideró Enfermedad macrovascular: [Muerte por causa cardiovascular, IAM o ACV]. Se consideró Enfermedad microvascular: [Fotocoagulación retiniana, CPK > 2 LSN, Nueva microalbuminuria o Dialisis].

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

2º Efectos adversos.

1) Efectos adversos: Fueron significativamente más numerosos en el grupo de telmisartán: a) **Hiperpotasemia** > 21,5 mg/dl fue más numerosa en el grupo de telmisartán: **3,8%** vs 1,6% (p<0,001); y b) **Anormalidades renales**: **10,4%** vs 8,1% (p=0,002). Fueron similares: a) Diálisis fue similar en ambos: 0,24% vs 0,34%; y b) CPK > 2 LSN fue similar en ambos.

2) Efectos adversos que motivan el abandono del tratamiento: Fueron similares: Hipotensión 0,98% vs 0,54%; Síncope 0,03% vs 0%; Tos 0,51% vs 0,61%; Angioedema 0,07% vs 0,1%; Diarrea 0,24% vs 0,07%; Anormalidades renales 0,81% vs 0,44%.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio:

Presión sanguínea: La diferencia en la media durante el estudio a favor del grupo de telmisartán fue **4,0 (DE 19,8) / 2,2 (DE 12,0) mm Hg**.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?:

Se hizo el de búsqueda de alguna posible interacción entre subgrupos, cuyo resultado mostró que no había, por lo que la falta de beneficio en la variable principal se mantuvo consistente entre los subgrupos.

En cuanto el de las pérdidas no es necesario porque éstas fueron (0,34% vs 0,27%), máxime cuando no hubo beneficio en la variable principal.

IV. VALIDEZ DE LA EVIDENCIA Y CONFLICTO DE INTERESES.

A) 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 en el inicio, pero hubo diferencias al final en los antihipertensivos de la medicación de base.

¿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, Sí
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto? Sí
¿Se contabilizaron los abandonos? Sí. ¿Y las pérdidas? Sí
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? Sí

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja porque hubo diferencias estadísticamente significativas al final en los antihipertensivos de la medicación de base. El exceso del grupo placebo frente al grupo de telmisartán al final fue: 7,9% más de Calcio antagonistas; 6,3% más de Diuréticos, 1,8% más de Alfabloqueantes y 1,8% más de ARA II distintos a telmisartán. Aunque el artículo no aclara cuánto más tiempo y en cuánta más cantidad tomó diuréticos el grupo placebo que el de telmisartán, no puede descartarse un posible beneficio en insuficiencia cardíaca y que éste pudiera haber enmascarado una diferencia en esta variable entre los grupos. La especulación, no obstante, es más compleja, porque parece que cuando el riesgo absoluto de insuficiencia cardíaca es bajo, los IECA y ARA II pueden no reducir el riesgo.

B) CONFLICTOS DE INTERESES.

Financiado por Boehringer Ingelheim.

V. DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR.

En la variable principal [Mortalidad CV, IAM, ACV u Hospitalización por insuficiencia cardíaca] no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de telmisartán y el placebo.

A) BENEFICIOS (RESULTADOS EN SALUD).

1) [MortCV, IAM o ACV]: Se produjeron 384 (13,0%) primeros eventos en el grupo de telmisartán frente a 440 (14,8%) en el grupo placebo. Calculado por incidencias acumuladas se obtienen RR 0,88 (0,77-1,00); RAR 1,81% (0,04% a 3,57%); NNT 55 (28 a 2306) en 4,7 años, cuya magnitud de efecto estimamos de baja a muy baja, y potencia resultante 51,82% (resultado no concluyente, por estar muy por debajo del 94% de potencia programada por los investigadores). Aparte de esto, este resultado no puede esgrimirse como tal porque si en lugar de calcular el NNT por incidencias acumuladas, lo hacemos en *time to event*, al aplicar los eventos del grupo de control sobre el HR 0,86 (0,74-1,00), informado por los investigadores, obtenemos una RAR 2,09% (0% a 3,87%); y un NNT 48 (26 a infinito).

2) El diagnóstico por ECG de la hipertrofia del ventrículo izquierdo tiene buena especificidad pero baja sensibilidad, pero además representa poco cuando se informa al lado de los resultados en salud de los que es un factor de riesgo pronóstico, en los que no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa.

3) En cuanto a la variable combinada de enfermedad macro y microvascular, debe ser tomada como exploratoria porque es imprecisa en su segundo componente de enfermedad microvascular, con una variable en la que no puede descartarse un componente subjetivo (fotocoagulación retiniana) y dos variables intermedias con dudoso valor pronóstico (CPK > 2 LSN, Nueva microalbuminuria). De su primer componente de enfermedad macrovascular [Mortalidad CV, IAM o ACV] no hay más que añadir.

B) RIESGOS AÑADIDOS (RESULTADOS EN SALUD).

En este estudio se han visto dos riesgos añadidos en el grupo de telmisartán frente a placebo, hiperpotasemia y anomalías renales, pero la cantidad es pequeña, y no han resultado graves. Puede verse que, de todas las anomalías renales, hubo una parte que motivaron el abandono de tratamiento, y en este apartado no hubo diferencias entre ambos

grupos.

C) NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (RESULTADOS EN SALUD): 1) Mortalidad por causa CV; 2) Muerte por todas las causas; 3) IAM; 4) ACV; 5) Insuficiencia cardíaca; 6) Revascularización, 7) Fibrilación auricular; 8) Diabetes incidente; 9) Hospitalización 9a) total, 9b) por causa CV, y 9c) por insuficiencia cardíaca.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 67 años (DE 7,3), con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o con DM y afectación de órganos diana, e intolerantes a los IECA, basándonos en lo ocurrido en este ensayo, en la calidad de la evidencia y en la magnitud y precisión de sus resultados hacemos **una recomendación débil en contra** de añadir telmisartán a la medicación de base.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:

1º En las variables finales duras no hay beneficios ni daños añadidos de consideración, a excepción de la variable [Mortalidad CV, IAM o ACV] se obtuvo un **NNT 55 (28 a 2306) en 4,7 años**, cuya magnitud de efecto estimamos de baja a muy baja, y potencia resultante 51,82% (resultado no concluyente).

2º En variables intermedias, la presión sanguínea desciende ligeramente más en el grupo de telmisartán (4,0 / 2,2 mm Hg).

B) INCONVENIENTES: El de tomar una pastilla más.

C) COSTES: 0,25 euros/día (91 euros/año).

VI. ¿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?: No.

Paciente de 67 años (DE 7,3), con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o con DM y afectación de órganos diana, e intolerante a los IECA							
TRANSCEND; mediana 4,7 AÑOS	Telmisartán n=2954	Placebo n=2972	Time to event	Cálculo por riesgos acumulados			1-B = potencia estadística resultante
			HR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
VARIABLE PRINCIPAL							
[MortCV, IAM, ACV u Hospitalización por insuficiencia cardíaca]	465 (15,7%)	504 (17,0%)	0,92 (0,81-1,05)	0,93 (0,83-1,04)	1,22% (-0,67% a 3,1%)	82 (32 a -150)	24,34%
Detalles de la variable principal							
MortCV	227 (7,7%)	223 (7,5%)	1,03 (0,85-1,24)	1,02 (0,86-1,22)	-0,18% (-1,53% a 1,17%)	-552 (85 a -65)	4,48%
IAM	116 (3,9%)	147 (5,0%)	0,79 (0,62-1,01)	0,79 (0,63-1,01)	1,02% (-0,04% a 2,07%)	98 (48 a -2640)	47,70%
ACV	112 (3,8%)	136 (4,6%)	0,83 (0,64-1,06)	0,83 (0,65-1,06)	0,78% (-0,24% a 1,81%)	127 (55 a -411)	32,48%
Hospitalización por Insuf cardíaca	134 (4,5%)	129 (4,3%)	1,05 (0,82-1,34)	1,05 (0,83-1,32)	-0,2% (-1,25% a 0,86%)	-511 (116 a -80)	5,54%
VARIABLES SECUNDARIAS							
[MortCV, IAM o ACV]	384 (13,0%)	440 (14,8%)	0,86 (0,74-1,00)	0,88 (0,77-1,00)	1,81% (0,04% a 3,57%)	55 (28 a 2306)	51,82%
Insuficiencia cardíaca	191 (6,5)	197 (6,6%)	0,98 (0,80-1,01)	0,98 (0,80-1,18)	0,16% (-1,1% a 1,43%)	615 (70 a -91)	4,39%
Revascularización	349 (11,8%)	390 (13,1%)	0,90 (0,77-1,03)	0,90 (0,79-1,03)	1,31% (-0,38% a 2,99%)	76 (33 a -266)	33,05%
Fibrilación auricular	182 (6,4%)	180/6,3%)	1,02 (0,83-1,26)	1,02 (0,83-1,24)	-0,1% (-1,33% a 1,12%)	-956 (89 a -75)	3,66%
Nueva diabetes o glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl	359 (20,1%)	393 (21,6%)	0,91 (0,79-1,05)	0,92 (0,8-1,05)	1,07% (-0,63% a 2,77%)	93 (36 a -160)	23,45%
Nuevo diagnóstico clínico de diabetes	209 (11,0%)	245 (12,8%)	0,85 (0,71-1,02)	0,86 (0,72-1,02)	1,17% (-0,19% a 2,52%)	86 (40 a -526)	39,30%
OTRAS VARIABLES							
Muerte por cualquier causa	364 (12,3%)	349 (11,7%)	1,05 (0,91-1,22)	1,05 (0,91-1,20)	-0,58% (-2,24% a 1,08%)	-173 (93 a -45)	10,11%
Hospitalización	1477 (50,0%)	1526 (51,4%)		0,97 (0,93-1,02)	1,35% (-1,2% a 3,89%)	74 (26 a -84)	17,74%
Hospitalización por causa CV	894 (30,3%)	980 (33,0%)		0,92 (0,85-0,99)	2,71% (0,35% a 5,08%)	37 (20 a 288)	61,03%
Angina con hospitalización y cambios en el ECG	253 (8,6%)	287 (9,7%)	0,88 (0,74-1,04)	0,89 (0,75-1,04)	1,09% (-0,38% a 2,56%)	92 (39 a -266)	30,80%
Hipertrofia ventricular izquierda (ECG)	128 (5,0%)	202 (7,9%)	0,62 (0,50-0,78)	0,64 (0,51-0,79)	2,46% (1,29% a 3,63%)	41 (28 a 78)	98,50%
Cáncer	236 (8,0%)	204 (6,9%)	1,17 (0,97-1,42)	1,16 (0,97-1,39)	-1,13% (-2,46% a 0,22%)	-89 (464 a -41)	37,80%
Enfermedad macro y microvascular (*)	523 (17,7%)	587 (19,8%)	0,89 (0,79-1,00)	0,90 (0,81-1,00)	2,05% (0,06% a 4,03%)	49 (25 a 1641)	52,22%
Enfermedad macro y microvascular, con desarrollo de microalbuminuria	742 (25,1%)	861 (29,0%)	0,85 (0,77-0,94)	0,87 (0,80-0,94)	3,85% (1,6% a 6,11%)	26 (16 a 63)	91,50%
(*) Se consideró Enfermedad macrovascular: [Muerte por causa cardiovascular, IAM o ACV]. Se consideró Enfermedad microvascular: [Fotocoagulación retiniana, CPK > 2 LSN, Nueva microalbuminuria o Diálisis].							