

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

DECLARE-TIMI 58: Morbimortalidad CV en pacientes con DM2 y enfermedad CV o factores de alto riesgo CV, a cuyo tratamiento estándar se añade Dapagliflozina frente a Placebo, durante 48 meses.

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, on behalf of the DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar o típica; EA: efectos adversos; FRCV: factor/es de riesgo de enfermedad cardiovascular; Hosp: hospitalización HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento; 3dNNT: los 3 destinos del NNT; 3tB: los 3 tiempos biográficos.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,74 (0,62-0,88), quiere decir RR 0,74 (IC 95%, 0,62-0,88).

INTRODUCCIÓN: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y la presencia de enfermedad cardiovascular y de DM2 aumenta el riesgo de muerte. Pero preocupa si la reducción intensiva de la glucosa mediante fármacos específicos podría asociarse con efectos adversos cardiovasculares. El ensayo DECLARE-TIMI 58 se ha diseñado e implementado para averiguar si dapagliflozina (un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT2) es no inferior al placebo en la eficacia de eventos CV¹. Y, si cumple con ese criterio, además en qué medida es superior respecto al placebo.

OBJETIVO: Evaluar la morbilidad cardiovascular en pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida o factores de alto riesgo CV, que están recibiendo tratamiento antidiabético estándar, a los que se añade dapagliflozina o un placebo, durante 48 meses de tratamiento y seguimiento.

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

RESULTADOS²: Se evaluaron los 8.582 y 8.578 asignados a dapagliflozina y placebo respectivamente, de edad en el inicio 64 años (DE 6,8), varones en un 62%, con DM2 de 11 años de duración y enfermedad CV establecida o factores de alto riesgo CV, que fueron seguidos durante una media de 48 meses. Las características sociodemográficas y clínicas que midieron los investigadores en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la verosimilitud de cada resultado está condicionado a la validez de la evidencia, nosotros la hemos graduado para todos los resultados obtenidos mediante un test basado en el sistema GRADE (**suplemento 2**).

Variables de resultados en salud experienciales

¹ El Margen de No Inferioridad (MNI) que acepta la FDA para estos eventos CV es 1,3. Consideran no inferior si, al comparar el % de eventos con dapagliflozina en el numerador y el % de eventos con placebo en el denominador, se obtiene un HR con un IC 95% cuyo límite superior debe ser igual o menor de 1,3.

² Hemos realizado los cálculos por incidencias acumuladas crudas (en RR, RAR y NNT) y también en tiempo hasta el evento (HR, RAR y NNT), y los resultados obtenidos son similares. Los mostramos por incidencias acumuladas porque la curva de Kaplan-Meier, para este tiempo de seguimiento, en este caso se puede asumir como una función lineal.

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Mortalidad cualquier causa**: 6,1 vs 6,6%; 2) **Mortalidad por causa CV**: 2,8 vs 2,9%; 3) **IAM**: 4,5% vs 5,1%; 4) **Ictus isquémico**: 2,7% vs 2,6%.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de dapagliflozina frente a placebo en la incidencia de:

Hospitalización por insuficiencia cardíaca: Hubo un 2,4% de eventos con dapagliflozina frente a un 3,3% con placebo; RR 0,74 (0,62-0,88); RAR 0,86% (0,36% a 1,37%); **NNT 116 (73 a 279) en 48 meses**. La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 1.461 días (48 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1.430 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **6 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 24 días de *tiempo en estatus de Hospitalización por insuficiencia cardíaca, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 116, encontramos que, de cada 116 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Hospitalización por Insuficiencia cardíaca durante los 48 meses si los ciento dieciséis se tratan con dapagliflozina, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 24 meses si los ciento dieciséis se tratan con el placebo; **b)** 112 se mantienen sin evento los 48 meses tanto con dapagliflozina como con placebo; y **c)** 3 tendrán el evento tras 17 meses con dapagliflozina y con placebo.

Variables de resultados en salud NO experienciales³

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: **[Mortalidad CV, Infarto de miocardio o Ictus]**, con un 8,8% de primeros eventos frente a 9,3% respectivamente.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de dapagliflozina frente a placebo en la incidencia de:

1. **[Mortalidad CV u Hospitalización por Insuficiencia cardíaca]**: Hubo un 4,8% de primeros eventos con dapagliflozina frente a un 5,7 con placebo; RR 0,84 (0,74-0,95); RAR 0,92% (0,25% a 1,59%); **NNT 108 (63 a 400) en 48 meses**. La mortalidad no aporta ningún beneficio en esta variable combinada; el beneficio coincide con el de la segunda variable individual. La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como ALTA-MODERADA.

2. **[Variable Renal: FGe entre 40-60 ml/min, Nueva enfermedad renal en etapa terminal o Mortalidad por causas renales o CV]**: Hubo un 4,3% de primeros eventos con dapagliflozina frente a un 5,63% con placebo; RR 0,77 (0,68-0,88); RAR 1,28% (0,63% a 1,93%); **NNT 78 (52 a 158) en 48 meses**. La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 1.461 días (48 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1.411 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **9,4 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 41 días de *tiempo en estatus de con evento en la variable renal, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 78, encontramos que, de cada 78 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Hospitalización por Insuficiencia cardíaca durante los 48 meses si los setenta y ocho se tratan con dapagliflozina, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 24 meses si los setenta y ocho se tratan con el placebo; **b)** 74 se mantienen sin evento los 48 meses tanto con dapagliflozina como con placebo; y **c)** 3 tendrán el evento tras 13 meses con dapagliflozina y con placebo.

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

No se encontraron diferencias en: **1) Infección del tracto urinario:** 1,5% en ambos grupos; **2) Cáncer de mama:** 0,4% en ambos grupos; **3) Eventos hepáticos:** 1% en ambos grupos; **4) Síntomas de depleción del volumen:** 2,4% en ambos grupos; **5) Amputación:** 1,4% en ambos grupos; **6) Fractura ósea:** 5,2% en ambos grupos.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de dapagliflozina en: **1) Eventos adversos serious (graves):** 34% vs 36%; **2) Hipoglucemia severa:** 0,7% vs 1%; **3) Enfermedad renal aguda:** 1,4% vs 2%; **4) Cáncer de vejiga:** 0,3% vs 0,5%.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de dapagliflozina en: **1) Eventos adversos que motivan el abandono del tratamiento:** 8,1% vs 6,9%; **2) Infección genital:** 0,9% vs 0,1%; **3) Cetoacidosis diabética:** 0,31% vs 0,14%.

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA registrado se ha atribuido a los tratamientos estudiados.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); y en los **gráficos g** (que cruzan “Los 3 tiempos biográficos (3tB)” con “Los 3 destinos del NNT (3dNNT)”).

<p>Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.</p>

Tabla nnt-1: Pacientes de 64 años (DE 6,8) con DM2 diagnosticada hace 10,5 años y Enfermedad CV establecida o Factores de alto riesgo CV.						
ECA DECLARE-TIMI 58, media de seguimiento 47,5 meses (3,96 años)	Tto estándar + Dapagliflozina, n= 8.582	Tto estándar + Placebo, n= 8.578	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 48 meses	NNT (IC 95%) en 48 meses	Potenda

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 48 meses por cada 100 tratados con:	
Dapagliflozina	Placebo

tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención	Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención	Resto de tiempo sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento
47,0	0,2	0,8	48

Variables experienciales

Mortalidad por cualquier causa	529/8582 (6,16%)	570/8578 (6,64%)	0,93 (0,83-1,04)	0,48% (-0,25% a 1,21%)	208 (82 a -395)	25,03%	6	6
Mortalidad por causa CV	245/8582 (2,85%)	249/8578 (2,9%)	0,98 (0,83-1,17)	0,05% (-0,45% a 0,55%)	2085 (182 a -220)	3,82%	3	3
Hospitalización por Insuf Cardíaca	212/8582 (2,47%)	286/8578 (3,33%)	0,74 (0,62-0,88)	0,86% (0,36% a 1,37%)	116 (73 a 279)	92,08%	2	3
Infarto de miocardio	393/8582 (4,58%)	441/8578 (5,14%)	0,89 (0,78-1,02)	0,56% (-0,08% a 1,21%)	178 (83 a -1198)	40,17%	5	5
Ictus isquémico	235/8582 (2,74%)	231/8578 (2,69%)	1,02 (0,85-1,22)	-0,05% (-0,53% a 0,44%)	-2205 (226 a -187)	3,78%	3	3

47,0	0,2	0,8	48
------	-----	-----	----

Variables no experienciales

[Mort CV u Hosp por Insuficiencia cardíaca] = Morcevisucar	417/8582 (4,86%)	496/8578 (5,78%)	0,84 (0,74-0,95)	0,92% (0,25% a 1,59%)	108 (63 a 400)	76,86%	5	6
[Mort CV, IAM ó Ictus] = Morceviactus	756/8582 (8,81%)	803/8578 (9,36%)	0,94 (0,86-1,03)	0,55% (-0,31% a 1,41%)	181 (71 a -324)	24,14%	9	9
Variable Renal: 1 ^{er} evento de [FGe entre 40 y 60 ml/min, Nueva enfermedad renal en etapa terminal o Muerte por causas renales o CV]	370/8582 (4,31%)	480/8578 (5,6%)	0,77 (0,68-0,88)	1,28% (0,63% a 1,93%)	78 (52 a 158)	97,24%	4	6

46,4	0,2	1,4	48
------	-----	-----	----

46,3	0,3	1,3	48
------	-----	-----	----

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IAM: infarto agudo de miocardio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; FRCV: factor/es de riesgo cardiovascular; Hosp: hospitalización; Insuf: insuficiencia; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; Mort: mortalidad por cualquier causa; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Gráfico g-1: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en [Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca], durante un seguimiento de 36 meses.

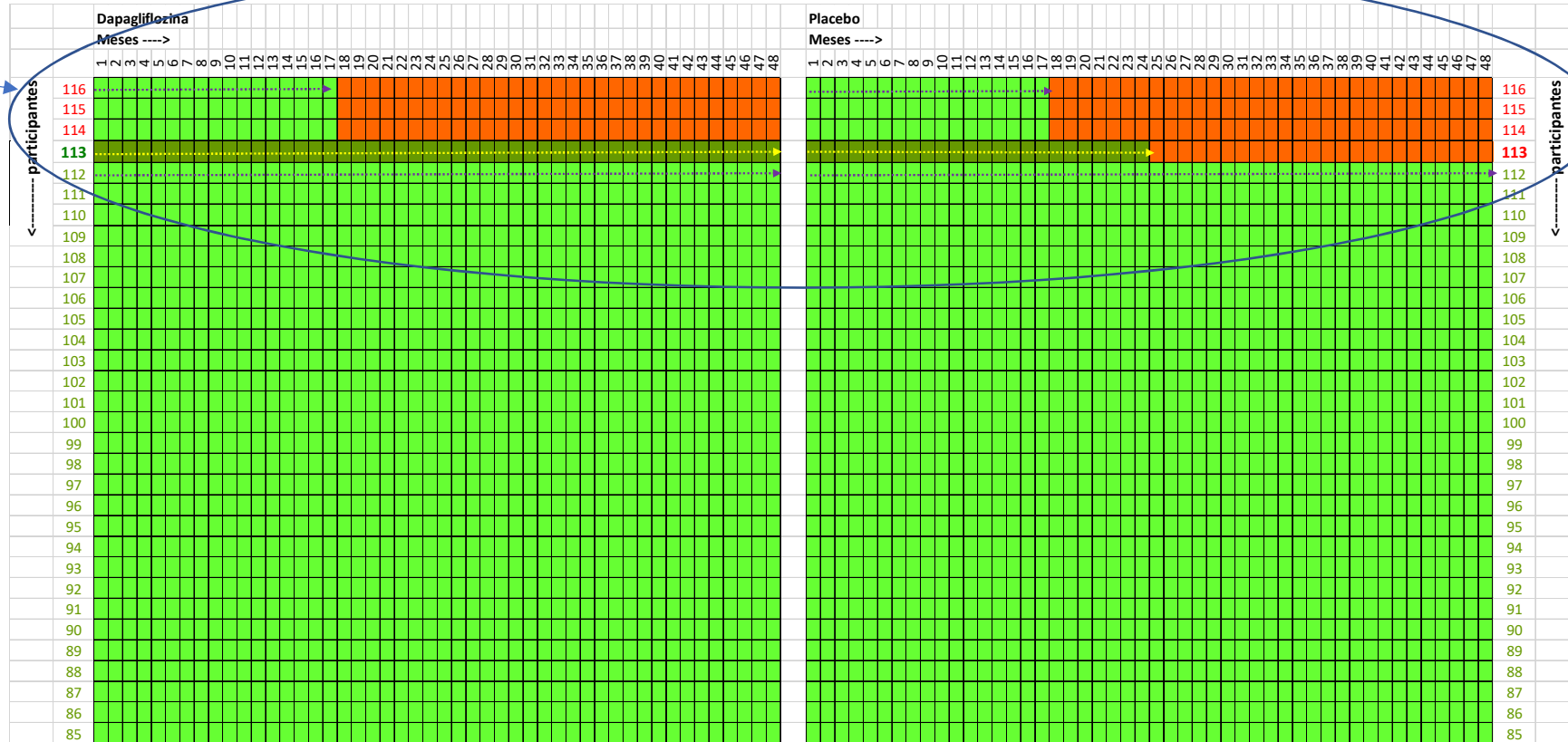
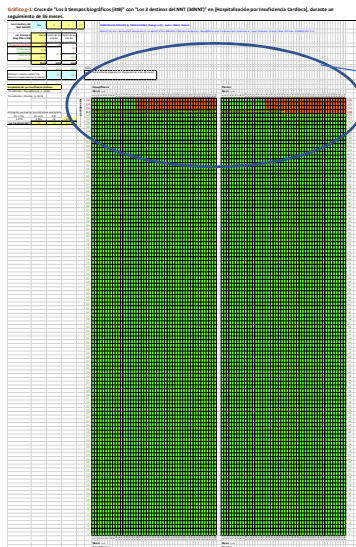


Gráfico g-2: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos" con "Los 3 destinos del NNT" en la Variable Renal: 1^{er} evento de [FGe entre 40 y 60 ml/min, Nueva enfermedad renal en etapa terminal o Muerte por causas renales o CV], durante un seguimiento de 36 meses.

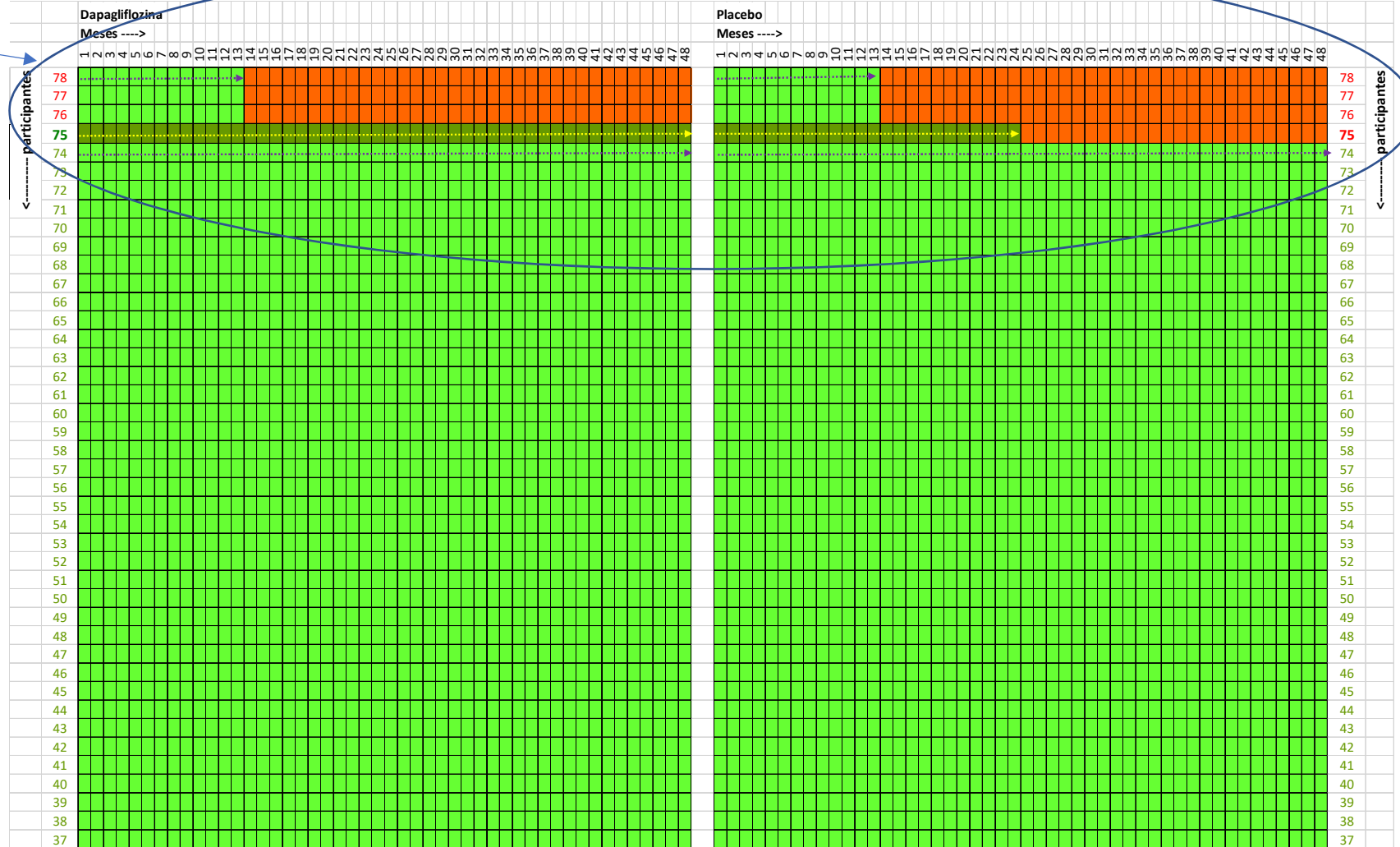
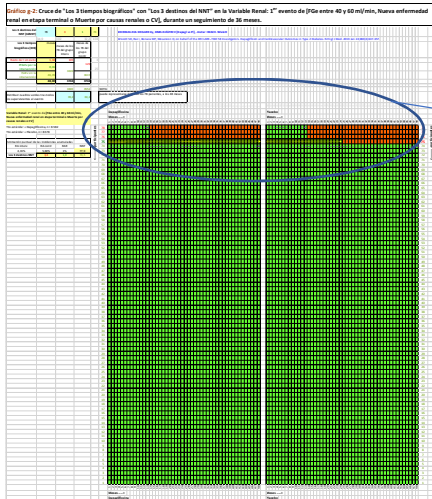


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES.							Hoja información al usuario (FACT BOX)	
ECA DECLARE-TIMI 58, media de seguimiento 47,5 meses (3,96 años)	Tto estándar + Dapagliflozina, n= 8.574	Tto estándar + Placebo, n= 8.569	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas				Nº de pacientes con evento en 48 meses por cada 100 tratados con:	
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia	Dapagliflozina	Placebo
Eventos adversos serious (graves)	2925 (34,11%)	3100 (36,18%)	0,94 (0,91-0,98)	2,06% (0,63% a 3,49%)	48 (29 a 158)	80,72%	34	36
Eventos adversos que motivan el abandono del tratamiento	693 (8,08%)	592 (6,91%)	1,17 (1,05-1,3)	-1,17% (-1,96% a -0,38%)	-85 (-260 a -51)	83,11%	8	7
Eventos adversos más destacables								
Infección del tracto urinario	125 (1,46%)	133 (1,55%)	0,94 (0,74-1,2)	0,09% (-0,27% a 0,46%)	1061 (217 a -366)	7,31%	1,5	1,5
Infección genital	76 (0,89%)	9 (0,11%)	8,44 (4,23-16,83)	-0,78% (-0,98% a -0,55%)	-128 (-180 a -102)	100%	0,9	0,1
Hipoglucemia severa	58 (0,68%)	83 (0,97%)	0,7 (0,5-0,98)	0,29% (0,02% a 0,56%)	342 (177 a 6390)	56,26%	0,7	1,0
Cetoacidosis diabética	27 (0,31%)	12 (0,14%)	2,25 (1,14-4,44)	-0,17% (-0,32% a -0,02%)	-572 (-5018 a -314)	67,11%	0,3	0,1
Enfermedad renal aguda	125 (1,46%)	175 (2,04%)	0,71 (0,57-0,9)	0,58% (0,19% a 0,98%)	171 (102 a 534)	83,08%	1,5	2,0
Cáncer de vejiga	26 (0,3%)	45 (0,53%)	0,58 (0,36-0,93)	0,22% (0,02% a 0,42%)	451 (241 a 4842)	61,87%	0,3	0,5
Cáncer de mama	36 (0,42%)	35 (0,41%)	1,03 (0,65-1,64)	-0,01% (-0,21% a 0,19%)	-8753 (537 a -480)	3,26%	0,4	0,4
Eventos hepáticos	82 (0,96%)	87 (1,02%)	0,94 (0,7-1,27)	0,06% (-0,24% a 0,36%)	1698 (280 a -416)	5,83%	1,0	1,0
Síntomas de depleción del volumen	213 (2,48%)	207 (2,42%)	1,03 (0,85-1,24)	-0,07% (-0,53% a 0,4%)	-1458 (252 a -188)	4,75%	2	2
Amputación	123 (1,43%)	113 (1,32%)	1,09 (0,84-1,4)	-0,12% (-0,47% a 0,24%)	-863 (423 a -214)	9,53%	1,4	1,4
Fractura ósea	457 (5,33%)	440 (5,13%)	1,04 (0,91-1,18)	-0,2% (-0,86% a 0,47%)	-512 (212 a -116)	8,29%	5	5
<p>(*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.</p> <p>Abreviaturas: EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.</p>								