

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

PROactive: Prevención secundaria de eventos macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 y factores de alto riesgo CV con pioglitazona frente a placebo.

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECA: estudio controlado, aleatorizado; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; IQR: rango intercuartílico desde los percentiles 25 a 75; Mort: mortalidad por cualquier causa; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAc: riesgo absoluto del grupo de control; RAi: riesgo absoluto del grupo de intervención RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para las variables dicotómicas, nosotros calculamos e informamos los beneficios y riesgos hasta la RAR y el NNT, con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), tanto por “incidencias crudas acumuladas” como a partir de los HR que proporcionan los investigadores. Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes con sus correspondientes IC al 95% en función de la homogeneidad o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: <http://evalmed.es/wp-content/uploads/2020/04/10-C%C3%A1lculadoras-RAR-y-NNT-2.xls> y <http://evalmed.es/wp-content/uploads/2020/04/30-Diferencia-de-Medias-entre-2-grupos-independientes-v2-3.xlsx>

I. INTRODUCCIÓN.

Las personas con DM2 tienen un riesgo más elevado (que sin DM2) de incidencia de infarto de miocardio e ictus. Antes de concebir el presente estudio, había una evidencia indirecta de que las glitazonas (agonistas del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma) podrían reducir las complicaciones macrovasculares. El presente estudio pretende averiguarlo.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Verificar si pioglitazona reduce la morbilidad y mortalidad macrovascular en pacientes con DM2 con alto riesgo CV frente a placebo. **Duración planificada:** 3 años de tratamiento y seguimiento.

B) TIPO DE ESTUDIO: Estudio Controlado (con placebo) y Aleatorizado (ECA), multicéntrico, diseñado con:

- un nivel de significación alfa \leq de 0,05 (error alfa asumible \leq 0,05 ó 5%, por parte del grupo de control),
- y una potencia de estadística de contraste \geq del 91% (como error beta = 1 – potencia, implica error beta \leq 0,09 ó 9%, por parte del grupo de intervención),
- para detectar una reducción relativa del riesgo del 20% (o sea un RR 0,8, porque RRR = 1 - RR), desde el %RAc = 18% de eventos esperados en el grupo control para la variable principal en 3 años (\Rightarrow 6% de eventos/año durante 3 años), hasta un %RAi = 14,4% en el grupo de pioglitazona (porque 18% x 0,8 = 14,4%). En efecto %RR = %RAi/ %RAc \Rightarrow RAi = 18% x 0,8 = 14,4%.

Para alcanzar una diferencia del 18% - 14,4% = 3,6%, con estos requisitos (alfa 0,05 y beta 0,09), operamos y obtenemos 2.283 participantes como mínimo en cada grupo. Y este número no necesitamos corregirlo en función de un porcentaje de pérdidas esperadas, porque los investigadores no lo contemplan.

por todas las causas, IAM no fatal (incluyendo IM silente) o ACV].

2. Tiempo hasta el primer evento de [Mortalidad por causa cardiovascular].

3. Tiempo hasta el primer evento de las 7 variables individuales que componen la variable primaria.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º **¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí. Se hizo por bloques permutados en una Central de Nottingham.

2º **¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** Sí, mediante un sistema de respuesta de voz.

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

a) **Grupo de intervención:** Pioglitazona, 2.605 pacientes.

b) **Grupo de control:** Placebo, 2.633 pacientes.

4º **¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí, las características sociodemográficas y clínicas registradas en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Resumidamente ambos grupos estaban representados en las siguientes medias o promedios: Edad 61 años (DE 7,7); Varones 67%; Media de duración de la diabetes 8 años; Presión sanguínea 144/83 mm Hg; IMC 30 Kg/m²; Historia de HTA 75%, Enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía o neuropatía) 42%, Mtos hipoglucemiantes (Met 10%, SU 20%, Met+SU 25%; Ins 0,1%; Ins+Met 18%; Ins+SU 4%, Ins+Met+SU: 4%); Fumadores actuales 13%; Exfumadores 45%, Hb1Ac 7,9% (IQR 7-8,9); Col LDL /HDL 112 /43 mg/dl; TG 70 mg/dl; Creatinina 0,89 mg/dl.

5º **¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:** Sí y Sí (es doble ciego). **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí, existiendo incluso un comité de adjudicación de eventos con dos revisores independientes para los ECG de infarto de miocardio silente.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º **Pauta de tratamientos y cuidados:** Pioglitazona y placebo estaban enmascarados. La pauta en ambos fue: 15 mg el primer mes, 30 mg el segundo, subiendo hasta 45 mg si no se obtenía el objetivo de Hb1Ac planificado. En cualquier momento del estudio la dosis puede ser ajustada entre 15 a 45 mg en función el objetivo de Hb1Ac.

Ambos grupos tomaban su medicación de base (que estaba equilibrada en el inicio) y los investigadores fueron alentados para conseguir como objetivo una Hb1Ac <6,5%, y para los objetivos de recomendados por la Guía 1999 de la Federación Europea de Diabetes para hipolipemiantes, antiplaquetarios y antihipertensivos.

En ambos grupos las visitas de seguimiento fueron en el mes: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y cada 3 meses desde aquí hasta el final, en los que se toman el peso y las medidas vitales.

2º **Tiempo de seguimiento conseguido:** Media de 34,5 meses (2,9 años).

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

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

1. **Abandonos totales:** Fueron similares: 16,4% vs 16,7%.

2. **Abandonos por efectos adversos:** Hubo significativamente más en el grupo de pioglitazona que en el grupo placebo: 9% vs 7,5%, $p = 0,048$.

2. Pérdidas de seguimiento: Hubo sólo 1 pérdida en cada grupo.

5º ¿Se efectuó análisis por intención de tratar, por protocolo...?: Por intención de tratar (considerándose tales los que tomaron, al menos, la primera dosis de medicación).

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias: Se adjuntan en la **tabla 1** al final, para ver los resultados en detalle.

2º Efectos adversos: Se adjuntan en la **tabla 1** al final, para ver los resultados en detalle.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio:

Se encuentra una diferencia significativa a favor de pioglitazona en el **descenso de la Hb1Ac**. En las variables Col-LDL, Col-HDL, Triglicéridos y Creatinina ambos grupos se comportan similarmente.

Variables de Laboratorio expresadas en mediana [IQR]	En el inicio		Al término	
	Pioglitazona	Placebo	Pioglitazona	Placebo
HbA1c, %	7,8 [7,0 a 8,9]	7,9 [7,1 a 8,9]	7,2% [6,9 a 8,9]	7,9% [7,1 a 9,3]
Colesterol-LDL; mg/dl	112 [89-135]	112 [89-135]	120 [99 a 142]	117 [96 a 138]
Colesterol-HDL; mg/dl	43 [35-50]	43 [35-50]	51 [46 a 57]	47 [43 a 44]
Triglicéridos; mg/dl	70 [50-101]	70 [50-101]	78 [46 a 82]	71 [54 a 94]
Creatinina; mg/dl	0,89 [0,77-1,04]	0,89 [0,77-1,05]		

Abreviaturas: HbA1c: hemoglobina glicosilada; IQR: rango intercuartílico entre el percentil 25 y el percentil 75.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

1º Se encuentran beneficios estadísticamente significativos en:

1) **Primer evento de la variable combinada [Mort, IAM o ACV]:** con 301 (11,6%) primeros eventos en el grupo de pioglitazona frente a 358 (13,6%) en el grupo placebo; RR 0,85 (0,74-0,98); RAR 2,04% (0,25 % a 3,84%); **NNT 49 (26 a 408) en 2,9 años**, y potencia de contraste resultante del 60,6% (resultado no concluyente).

Pero esta variable presenta un problema metodológico añadido, y es que no estaba en el protocolo inicial del estudio (lo que constituye una violación de las normas CONSORT⁴) con lo que se construyó posteriormente, bajo sospecha de arreglo de datos para obtener resultados significativos. Validez de la evidencia MODERADA.

2) **Revascularización coronaria:** con 195 (7,5%) de eventos en el grupo de pioglitazona frente a 240 (9,1%) en el grupo de placebo; RR 0,82 (0,69-0,98); RAR 1,63% (0,13% a 3,13%); **NNT 61 (32 a 764) en 2,9 años**, y potencia de contraste resultante del 57% (resultado no concluyente). Validez de la evidencia ALTA-MODERADA.

2º Se encuentran riesgos añadidos estadísticamente significativos en:

1) **Insuficiencia cardíaca que SÍ necesita hospitalización:** registrándose 149 (5,7%) eventos en el grupo de pioglitazona frente a 108 (4,1%) en el grupo de placebo; RR 1,39 (1,10-1,78); AAR 1,62% (0,44% a 2,79%); **NND 62 (36 a 230) en 2,9 años**, y potencia 98%.

2) **Insuficiencia cardíaca que NO necesita hospitalización:** registrándose 132 (5,07%)

⁴ Schultz KF, Altman DG, Moher D. for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c332.

eventos en el grupo de pioglitazona frente a 90/2633 (3,4%) en el grupo de placebo; RR 1,48 (1,14-1,93); RAR 1,65% (-2,74% a -0,54%); NND 61 (36 a 184) **en 2,9 años**, y potencia 82%. Validez de la evidencia ALTA-MODERADA.

3) Las variables **Edemas e Hipoglucemias sin necesitar hospitalización**, con sus respectivos **NND 12 (9 a 15)** y **NND 13 (10 a 18) en 2,9 años**, con potencia de 100% en ambos casos. Validez de estas evidencias MODERADA.

3º No se encuentran diferencias estadísticamente significativos en:

1) La variable principal; 2) Muerte por cualquier causa; 3) IAM no fatal (incluyendo silente); 4) ACV; 5) Amputación por encima del tobillo; 6) Síndrome agudo coronario; 7) Revascularización en la pierna. Validez de estas evidencias ALTA-MODERADA.

V. CONFLICTO DE INTERESES Y VALIDEZ DE LOS RESULTADOS.

A) CONFLICTOS DE INTERESES:

Financiado por los Laboratorios Takeda y Lilly.

Los patrocinadores tuvieron dos representantes en el comité de dirección internacional, y ambos fueron también miembros del comité ejecutivo.

El investigador principal (Dormandy) y veinticuatro más de los 30 miembros del equipo investigador habían recibido financiación de Takeda, uno era empleado de Takeda y otro de Lilly.

B) VALIDEZ DE LAS EVIDENCIAS.

Hemos resumido todas las respuestas a las 13 preguntas del sistema GRADE en un test, tal como mostramos en el **suplemento 2**.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 61 años (DE 7,6) con DM2 y con alto riesgo CV, la aplicación de la validez de los resultados, seguido de su magnitud y precisión, tanto en los beneficios como en los riesgos para este ensayo clínico, hacemos una **recomendación débil en contra** para adicionar pioglitazona a su medicación de base, pues en los resultados totales en salud, los beneficios (riesgos evitados) no se compensan por los daños añadidos (riesgos añadidos).

Justificación:

A) BENEFICIOS Y DAÑOS AÑADIDOS: En la mayoría de las personas los daños pueden ser superiores a los beneficios, aunque puede haber casos particulares identificados por el médico en el que pueda estimar una baja probabilidad de insuficiencia cardíaca (mediante la vigilancia de aparición de edemas).

B) INCONVENIENTES: Tomar una pastilla adicional.

C) COSTES: Aproximadamente 2 euros/día (727 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?: Los resultados de las variables secundarias sí importan a los pacientes, así como la insuficiencia cardíaca, edema e hipoglucemia.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No, salvo que pueda identificar una baja probabilidad de insuficiencia cardíaca (mediante la vigilancia de la aparición de edemas).

Tabla 1: Pacientes de 61 años (DE 7,6) con diabetes tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular.						
ECA PROactive, Media de seguimiento 2,9 años	Pioglitazona; n = 2.605 nº (%) eventos crudos	Placebo; n = 2.633 nº (%) eventos crudos	Cálculos por incidencias acumuladas en 2,9 años			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Primer evento de [Mort, IAM, IM silente, ACV, AmputacTob, SAC, RevascCor, o RevascPiern]	514/2605 (19,73%)	572/2633 (21,72%)	0,91 (0,82-1,01)	1,99% (-0,2% a 4,19%)	50 (24 a -499)	42,8%
Primer evento de [Mort, IAM ó ACV] (*)	301/2605 (11,55%)	358/2633 (13,6%)	0,85 (0,74-0,98)	2,04% (0,25% a 3,84%)	49 (26 a 408)	60,6%
Muerte por cualquier causa	177/2605 (6,79%)	186/2633 (7,06%)	0,96 (0,79-1,17)	0,27% (-1,11% a 1,65%)	371 (61 a -90)	5,8%
IAM no fatal (incluyendo silente)	131/2605 (5,03%)	157/2633 (5,96%)	0,84 (0,67-1,06)	0,93% (-0,31% a 2,17%)	107 (46 a -325)	31,7%
ACV	92/2605 (3,53%)	119/2633 (4,52%)	0,78 (0,6-1,02)	0,99% (-0,09% a 2,06%)	101 (49 a -1142)	44,4%
Amputación por encima del tobillo	28/2605 (1,07%)	28/2633 (1,06%)	1,01 (0,6-1,7)	-0,01% (-0,59% a 0,56%)	-8749 (177 a -171)	2,7%
Síndrome agudo coronario	65/2605 (2,5%)	78/2633 (2,96%)	0,84 (0,61-1,17)	0,47% (-0,43% a 1,36%)	214 (74 a -234)	17,8%
Revascularización coronaria	195/2605 (7,49%)	240/2633 (9,12%)	0,82 (0,69-0,98)	1,63% (0,13% a 3,13%)	61 (32 a 764)	57%
Revascularización en la pierna	115/2605 (4,41%)	92/2633 (3,49%)	1,26 (0,97-1,65)	-0,92% (-1,98% a 0,15%)	-109 (676 a -51)	40%,1
Cualquier informe de insuficiencia cardíaca	281/2605 (10,79%)	198/2633 (7,52%)	1,43 (1,21-1,71)	-3,27% (-4,83% a -1,7%)	-31 (-59 a -21)	98,4%
Insuficiencia cardíaca que no necesita hospitalización	132/2605 (5,07%)	90/2633 (3,42%)	1,48 (1,14-1,93)	-1,65% (-2,74% a -0,54%)	-61 (-184 a -36)	84,2%
Insuficiencia cardíaca que sí necesita hospitalización	149/2605 (5,72%)	108/2633 (4,1%)	1,39 (1,1-1,78)	-1,62% (-2,79% a -0,44%)	-62 (-230 a -36)	77,4%
Insuficiencia cardíaca fatal	29/2605 (1,11%)	22/2633 (0,84%)	1,33 (0,77-2,31)	-0,28% (-0,82% a 0,28%)	-360 (357 a -122)	17,5%
Edema	562/2605 (21,57%)	341/2633 (12,95%)	1,67 (1,47-1,88)	-8,62% (-10,66% a -6,59%)	-12 (-15 a -9)	100%
Hipoglucemias (sin necesitar hospitalización)	726/2605 (27,87%)	528/2633 (20,05%)	1,39 (1,26-1,53)	-7,82% (-10,12% a -5,52%)	-13 (-18 a -10)	100%

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC		
Nº de pacientes con evento en 2,9 años por cada 100 tratados con:		
Valor de p para la diferencia	Pioglitazona	Placebo
0,075	21%	21%
0,026	12%	14%
0,701	7%	7%
0,138	5%	5%
0,069	4%	4%
0,968	1%	1%
0,300	3%	3%
0,033	7%	9%
0,087	4%	4%
0,000	11%	8%
0,003	5%	3%
0,007	6%	4%
0,306	1%	1%
0,000	22%	13%
0,000	28%	20%

Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FGe: filtración glomerular estimada en ml/ minuto/ 1,73 m² de superficie corporal; Hosp: hospitalización; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; Mort: mortalidad por todas las causas; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

[*] Esta variable secundaria compuesta no existía en el protocolo [Carbonell et al. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive). Diabetes Care 27:1647-1653, 2004]. En el protocolo la variable secundaria incluía los componentes individuales de la variable primaria y la mortalidad cardiovascular.