

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Prevención secundaria de eventos macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 en el estudio PROactive

Dormandy J et al. 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. Lancet 2005;366:1279–89

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; 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 SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para las variables dicotómicas, nosotros calculamos e informamos los beneficios y daños hasta RAR y NNT, con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), por "incidencias crudas acumuladas". Para las variables cuantitativas continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

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.

B) TIPO DE ESTUDIO: ECA controlado, multicéntrico, con un nivel de significación alfa del 5%, y potencia del 91%, para detectar una RRR del 20% desde el 18% de eventos esperados en el grupo placebo para la variable principal (6% de eventos/año durante 3 años), por lo que se necesitan como mínimo 2.283 participantes por grupo.

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			
RR = RA _i / RA _c => RA _i = RR x RA _c			
si se espera un RAC/año =	6,00%	durante	3,00 años => que se espera un RAC =
y se espera un RR =	0,80		18,00%
entonces RA _i = RA _c x RR =	14,40%		
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	18,00%	qA	0,820
% RA intervención	14,40%	qB	0,856
pM (=proporción Media)	0,162	qM	0,838
Para un error alfa	5%	=> z α/2 =	1,960
Para un error beta	9%	=> zβ =	1,341
Numerador	2,96		
Denominador	0,00		
n (cada grupo) =	2.283		
2n (total) =	4.566		
			Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?
		411	Nº eventos esperados en el grupo control
		329	Nº eventos esperados en el grupo intervención
		740	Suma de los eventos
Significación estadística = 5%			
Si potencia estadística = 91% => error beta = 100% - 91% = 9%			

Los autores estimaron los resultados en “tiempo hasta el evento” y calcularon los HR asumiendo el modelo de riesgos proporcionales de Grambsch y Therneau (no es, por tanto, el modelo de regresión logística de Cox.)

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Pacientes DM2 con edad 35-75 años y Hb1Ac > 6,5%.

2º Criterios de inclusión: Pacientes con evidencia de extensa enfermedad macrovascular antes del reclutamiento, definida por uno o más de los siguientes criterios: a) IAM o ACV en los 6 meses previos; b) intervención coronaria percutánea o cirugía de bypass de la arteria coronaria en los 6 meses previos; c) síndrome agudo coronario en los 3 meses previos; d) evidencia objetiva de enfermedad coronaria¹ o enfermedad obstructiva de la arteria de la pierna².

3º Criterios de exclusión: Pacientes con: a) DM1; b) sólo insulina; c) planificada revascularización coronaria o periférica; d) insuficiencia cardíaca de Clase II o más de la escala New York Heart Association; e) úlceras isquémicas; f) gangrena o dolor de la pierna en reposo; g) previa hemodiálisis; h) GPT dos veces por encima del nivel normal.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables primarias: Tiempo hasta el primer evento de la variable compuesta por 7 variables individuales [**Mortalidad por todas las causas, IAM no fatal (incluyendo IM silente), ACV, Síndrome agudo coronario, Intervención endovascular o quirúrgica en las coronarias o arterias de la pierna, o Amputación por encima del tobillo**].

2º Variables secundarias:

1. Tiempo hasta el primer evento de la variable secundaria compuesta³ por [**Mortalidad 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.

¹ Esta evidencia objetiva se define como un test positivo de ejercicio, angiografía mostrando al menos una estenosis de más del 50%, o escintigrafía positiva.

² Esta enfermedad obstructiva se define como una amputación mayor previa o claudicación intermitente con un índice de presión braquial menor de 0,9 en el dedo del pie o tobillo.

³ 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.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí. Resumidamente fue así: 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: La pauta del grupo pioglitazona 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	En el inicio		Al término	
	Pioglitazona	Placebo	Pioglitazona	Placebo
HbA1c (%), mediana (IQR)	7,8 (7,0-8,9)	7,9 (7,1-8,9)	7,2% (6,9 a 8,9)	7,9% (7,1 a 9,3)
Col-LDL (mg/dl), mediana (IQR)	112 (89-135)	112 (89-135)	120 (99 a 142)	117 (96 a 138)
Col.-HDL (mg/dl) (mediana, IQR)	43 (35-50)	43 (35-50)	51 (46 a 57)	47 (43 a 44)
Triglicéridos (mg/dl), mediana (IQR)	70 (50-101)	70 (50-101)	78 (46 a 82)	71 (54 a 94)
Creatinina (mg/dl), mediana (IQR)	0,89 (0,77-1,04)	0,89 (0,77-1,05)		

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) Variable secundaria [Mort, IAM o ACV] (riesgo grave): pues sucedieron 301 (11,6%) primeros eventos en el grupo de pioglitazona frente a 358 (13,6%) en el grupo placebo. Tras los cálculos por riesgos acumulados obtenemos RR 0,85 (0,74-0,98); RAR 2,04% (0,25 % a 3,84%); NNT 49 (26 a 408) en 2,9 años, que estimamos de magnitud de efecto moderada a baja; y potencia resultante 60,3% (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 CONSORT) con lo que se construyó posteriormente, bajo sospecha de arreglo de datos para obtener resultados significativos (a pesar de no ser concluyente la moderada a baja magnitud del efecto).

2) Primer evento de Síndrome Agudo Coronario (riesgo grave): pues hubo 42 (1,6%) eventos en el grupo de pioglitazona frente a 63 (2,4%) en el grupo placebo. Por incidencias acumuladas obtenemos RR 0,67 (0,46-0,99); RAR 0,78% (0,00% % a 1,54%); NNT 128 (64 a 43238) en 2,9 años, que estimamos de magnitud de efecto muy baja, y potencia resultante 52,0% (no concluyente).

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, que estimamos de magnitud de efecto moderada a baja, y potencia 77,1%. En la misma línea de morbilidad aunque menos grave se encuentran la Insuficiencia cardíaca que no necesita hospitalización.

2) 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, son destacables pues, aunque son riesgos moderados, pero excesivamente frecuentes.

3º No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en:

1) La variable principal [Mortalidad por todas las causas, IAM no fatal (incluyendo IM silente), ACV, Síndrome agudo coronario, Intervención endovascular o quirúrgica en las coronarias o arterias de la pierna, o Amputación por encima del tobillo]; 2) Muerte cardiovascular; 3) Muerte no cardiovascular; 4) Muerte por todas las causas; 5) IAM no fatal (excluyendo IM silente); 6) ACV; 7) Amputación por encima del tobillo; 8) Síndrome agudo coronario (eventos totales); 9) Revascularización coronaria; 10) Revascularización de pierna; ni 11) Insuficiencia cardíaca fatal.

V. CONFLICTO DE INTERESES Y VALIDEZ DE LOS RESULTADOS.

A) CONFLICTOS DE INTERESES:

Financiado por Kateda y Eli Lilly.

Veinticinco de los 30 miembros del equipo investigador habían recibido financiación de Takeda, uno trabajaba en Kateda y otro en Lilly.

B) VALIDEZ DE LAS EVIDENCIAS.

¿Pregunta **PICO** clara, precisa, con identificación de la **Población, Intervención, Comparador y Resultados** que van a medirse?: **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, Sí.** ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí**
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?: **Sí**
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: **Sí**
¿Se hacen los cálculos por intención de tratar (ITT), y/o por protocolo (PP)?: **Sí, por ITT**

Sistema GRADE: **1)** Validez de la evidencia **Alta-Moderada** para la variable principal, demás variables secundarias y efectos adversos. **2)** Validez de la evidencia **Moderada** para la variable secundaria compuesta [Mort, IAM o ACV].

Justificamos la rebaja en todas estas variables por los posibles riesgos de sesgos inadvertibles asociados a los conflictos de intereses del equipo investigador, y para la última, porque se trata de una construcción posterior a lo publicado y declarado en el protocolo del estudio, constituyendo una violación de las normas CONSORT⁴.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Con una validez de la evidencia ALTA a MODERADA, **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 añadir pioglitazona a su medicación de base, pues en los resultados totales en salud, los beneficios (riesgos evitados) no se compensan por los riesgos añadidos.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y DAÑOS AÑADIDOS: En la mayoría de las personas los riesgos pueden ser superiores a los beneficios, aunque puede haber algún caso particular identificado por el médico en el que pueda estimar que los riesgos pueden ser en su grado mínimo.

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.

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.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Los resultados de la variable secundaria 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.

Tabla 1: Pacientes de 61 años (DE 7,6) con diabetes tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular.						
ECA PROactive, Media de seguimiento 34,5 meses (2,9 años)	Nº eventos (%); Pioglitazona (n = 2605)	Nº eventos (%); Placebo (n = 2633)	Cálculo por Incidencias acumuladas en 2,9 años			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Variable primaria combinada	514 (19,7%)	572 (21,7%)	0,91 (0,82-1,01)	1,99% (-0,20 % a 4,19%)	50 (24 a -499)	42,6%
Muerte	110 (4,2%)	122 (4,6%)	0,91 (0,71-1,17)	0,41% (-0,71 % a 1,53%)	243 (65 a -141)	10,8%
IAM no fatal (incluyendo silente)	85 (3,3%)	95 (3,6%)	0,90 (0,68-1,21)	0,35% (-0,65 % a 1,34%)	290 (75 a 154)	10,1%
IM silente	20 (0,8%)	23 (0,9%)	0,88 (0,48-1,60)	0,11% (-0,41 % a 0,61%)	945 (163 a 247)	6,2%
ACV	76 (2,9%)	96 (3,6%)	0,80 (0,60-1,08)	0,73% (-0,25 % a 1,70%)	137 (59 a -402)	31,4%
Amputación por encima del tobillo	9 (0,3%)	15 (0,6%)	0,61 (0,27-1,38)	0,22% (-0,18 % a 0,61%)	446 (165 a 580)	22,3%
Síndrome agudo coronario	42 (1,6%)	63 (2,4%)	0,67 (0,46-0,99)	0,78% (0,00% % a 1,54%)	128 (64 a 43238)	52,0%
Revascularización coronaria	101 (3,9%)	101 (3,8%)	1,01 (0,77-1,32)	-0,04% (-1,09 % a 1,01%)	2425 (99 A -92)	3,0%
Revascularización de pierna	71 (2,7%)	57 (2,2%)	1,26 (0,89-1,78)	-0,56% (-1,40 % a 0,29%)	-178 (342 a 71)	25,8%
[Mort, IAM ó ACV] (*)	301 (11,6%)	358 (13,6%)	0,85 (0,74-0,98)	2,04% (0,25 % a 3,84%)	49 (26 a 408)	60,3%
Mortalidad por todas las causas	129 (5,0%)	142 (5,4%)	0,92 (0,73-1,16)	0,44% (-0,77 % a 1,65%)	227 (61 a -131)	10,7%
IAM no fatal (incluyendo silente)	90 (3,5%)	116 (4,4%)	0,78 (0,60-1,03)	0,95% (-0,11 a 2,01%)	105 (50 a -887)	42,3%
ACV	82 (3,1%)	100 (3,8%)	(0,83 (0,62-1,10)	0,65% (-0,35 % a 1,65%)	154 (61 a 284)	24,9%

[*] 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.

Tabla 1 (cont): Pacientes de 61 años (DE 7,6) con diabetes tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular.						
ECA PROactive, Media de seguimiento 34,5 meses (2,9 años)	Nº eventos (%); Pioglitazona (n = 2605)	Nº eventos (%); Placebo (n = 2633)	Cálculo por Incidencias acumuladas en 2,9 años			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Cualquier informe de insuficiencia cardíaca	281 (10,8%)	198 (7,5%)	1,43 (1,21-1,71)	-3,27% (-4,83 % a -1,70%)	-31 (-59 a -21)	98,3%
Insuficiencia cardíaca que no necesita hospitalización	132 (5,1%)	90 (3,4%)	1,36 (1,05-1,76)	-1,35% (-2,46 % a -0,22%)	-74 (-451 a -41)	65,9%
Insuficiencia cardíaca que sí necesita hospitalización	149 (5,7%)	108 (4,1%)	1,39 (1,10-1,78)	-1,62% (-2,79 % a -0,44%)	-62 (-230 a -36)	77,1%
Insuficiencia cardíaca fatal (**)	25 (1,0%)	22 (0,9%)	1,01 (0,58-1,75)	-0,01% (-0,55 % a 0,54%)	-9799 (186 a -180)	2,7%
Edema	562 (22%)	341 (13%)	1,67 (1,47-1,88)	-8,62% (-10,66 % a -6,59%)	-12 (-15 a -9)	100,0%
Hipoglucemias (sin necesitar hospitalización)	726 (28%)	528 (20%)	1,39 (1,26-1,53)	-7,82% (-10,12 % a -5,52%)	-13 (-18 a -10)	100,0%

(**) Los datos de insuficiencia cardíaca no fueron intervenidos por el Comité de asignación de eventos.