

## RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

### Resultados en la morbilidad cardiovascular de empaglifozina añadida a la medicación anti-diabética de base en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D on behalf of the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

**Abreviaturas:** AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ; FGe: Filtración Glomerular estimada (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); Hb1Ac: hemoglobina glicosilada; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; MortCV: mortalidad por causa cardiovascular; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más que sin tratar; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

**NOTA:** Nosotros calculamos e informamos los beneficios y riesgos hasta RAR y 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, utilizando en ambos casos la calculadora para variables dicotómicas disponible en [evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_dicot.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls)

### I. 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. Hasta hoy no se ha demostrado convicentemente si bajar las cifras de glucosa reduce la tasa de eventos cardiovasculares y de mortalidad. Por otra parte, existe la preocupación de que la reducción intensiva de la glucosa mediante fármacos específicos para ello puede estar relacionado con resultados adversos cardiovasculares. Por tanto, es necesario establecer la efectividad de los agentes hipoglucemiantes en la mortalidad por todas las causas y la morbilidad cardiovascular. Y, para que sirva de referencia en la **tabla 1** mostramos las tasas de mortalidad por causa cardiovascular y la mortalidad por todas las causas por tramos de edad en España, para el período 1999-2013.

**Tabla 1: Tasas por 100.000 habitantes de Mortalidad por enfermedad cardiovascular y Mortalidad por todas las causas, en España, en el período 1999-2013.**

Tramos de edad	Tasa anual promedio de Mortalidad por enfermedad cardiovascular por 100.000 en España 1999-2013 (*)	Tasa anual de Mortalidad por todas las causas por 100.000 en España, 1999-2013 (*)
De 0 a 4 años	1,4	95,8
De 5 a 44 años	7,3	64,0
De 45 a 59 años	70,2	360,1
De 60 a 69 años	238,6	991,7
De 70 a 79 años	824,3	2681,0
De 80 a 84 años	2241,5	6260,7
> 85 años	6017,1	14804,4
Total	282,6	868,9

(\*) Defunciones basadas en los registros poblacionales oficiales del "Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)" hospitalarios y de las "Defunciones por Causas de Muerte", ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://estadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 10-junio-2015]

### II. LO PROYECTADO.

**A) OBJETIVO.** Evaluar la morbimortalidad cardiovascular de la adición de empaglifozina frente a placebo en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular que están recibiendo tratamiento antidiabético estándar.

**Duración planificada:** 5 años<sup>1</sup>.

**B) TIPO DE ESTUDIO.** Ensayo clínico, aleatorizado, controlado (con placebo) y multicéntrico, con un nivel de significación 0,025 (1 cola) y potencia 90% para aceptar la hipótesis de no inferioridad, consistente en que el extremo superior del IC del HR debe ser menor de 1,3 al comparar empaglifozina vs placebo en la variable **[MortCV, IAM o ACV]**. El margen 1,3 para la no inferioridad en el HR se basa en una guía de la FDA para la evaluación del riesgo cardiovascular de los nuevos antidiabéticos<sup>2</sup>. Si se cumple la no inferioridad, se analiza la superioridad. Los investigadores no mencionan si la primera hipótesis ha de hacerse con la población por protocolo y la segunda con la población por intención de tratar, cada una de ellas con su propio numerador y denominador.

### **C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

**1º Criterios de inclusión:** Pacientes con DM2, edad  $\geq 18$ , IMC  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup>, tasa de filtración glomerular estimada  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tratados previamente con dieta, ejercicio y cualquier antidiabético de base, el cual se ha de mantener 12 semanas desde la aleatorización. Si la insulina es parte de la terapia de fondo, la dosis total prescrita no puede variar en la aleatorización más de un 10% de la basal de 12 semanas anteriores a ella. Además deben tener un alto riesgo cardiovascular, definido por al menos uno de los siguientes criterios: 1) historia de IAM antes de 2 meses del consentimiento informado; 2) evidencia de enfermedad en 2 o más arterias coronarias principales, con independencia del estado de revascularización; 3) último episodio de angina inestable antes de 2 meses del consentimiento informado; 4) historia de ictus isquémico o hemorrágico antes de 2 meses del consentimiento informado; ó 5) presencia de enfermedad arterial periférica, sintomática o no.

**2º Criterios de exclusión:** 1) Hiperglucemia no controlada  $>240$  mg/dl después de años; 2) enfermedad hepática (niveles de transaminasas o de fosfatasa alcalina por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad); 3) angioplastia o cirugía cardíaca planificada en el plazo de 3 meses desde la aleatorización; 4) insuficiencia renal grave (FG  $< 30$  ml/min); 5) cirugía bariátrica y gastrointestinales en los 2 últimos años; 6) discrasias sanguíneas o trastornos hemolíticos; 7) historia de cáncer o de su tratamiento en los últimos 5 años; 8) tratamiento medicamentoso de la obesidad 3 meses antes del consentimiento informado; 9) tratamiento actual con esteroides sistémicos o cambio de las hormonas tiroideas en las 6 semanas previas al consentimiento informado; 10) embarazo (o su posibilidad) y lactancia; 11) abuso de alcohol y drogas 3 meses antes del consentimiento informado; 12) infección activa o antecedentes de infección genitourinaria 2 semanas antes del consentimiento informado; 14) síndrome coronario agudo, ictus o AIT antes de 2 meses del consentimiento informado; 15) HTA no controlada ( $>160/100$  mm Hg en la visita de selección).

### **D) VARIABLES DE MEDIDA.**

Los investigadores plantean como variable principal el primer evento de [Mortalidad CV, IAM o ACV]. Como variables secundarias: además de las tres individuales de la principal,

<sup>1</sup> Obtenida en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676?term=NCT01131676&rank=1>

<sup>2</sup> Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) Guidance for industry: diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> [Consultado 25-oct-2015]

mortalidad por todas las causas, angina inestable, insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria y las de efectos adversos.

Ahora bien, nosotros, el Grupo evalmed-GRADE, constituidos en un panel, elaboramos un listado de variables de resultados en salud que importan al paciente informado, las cuales dirigen nuestra evaluación y motivan nuestras conclusiones. Éstas las mostramos en la **tabla 2**.

**Tabla 2:** Variables de resultados en salud que importan al paciente con DM2, en relación con empaglifozina.

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de importancia (*)	Variables de resultados en salud buscadas al pretender prevenir con empaglifozina	Cuál es el porcentaje de riesgo basal por año sin la intervención	Cuál es el porcentaje de riesgo por año tras la intervención
Disminución y aumento del riesgo basal	9	Mortalidad por todas las causas		
Disminución del riesgo basal	9	Mortalidad por causa cardiovascular		
	9	ACV fatal		
	9	IAM fatal		
	9	ACV no fatal		
	8	IAM no fatal		
	8	Insuficiencia cardíaca		
	8	Amputaciones totales		
	8	Ceguera		
	8	Insuficiencia renal con necesidad de diálisis		
	7	Ataque isquémico transitorio		
	7	Enfermedad arterial periférica o Claudic intermitente		
	7	Pérdida de visión		
Aumento del riesgo basal	8	Hipoglucemia grave		
	6	Infección del tracto urinario		
	6	Infección genital		
	6	Hipoglucemia moderada o leve		
	5	Efectos adversos gastrointestinales		

(\*) Puntuación 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

### III. LO CONSEGUIDO.

#### A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, en una proporción 1:1:1 para recibir, o 10 ó 25 mg de empaglifozina, o placebo una vez al día. Y se estratificó según el nivel de HbA1c en la detección (<8,5% 0 ≥8,5%), el IMC en la aleatorización (<30 o ≥30), función renal en el cribado (30 a 59 ml, 60 a 89 ml ó ≥ 90 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>) y región geográfica.

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** Sí, pues se realizó con el uso de una secuencia generada por una computadora y un sistema de voz interactiva.

#### 3º Pacientes que fueron a los grupos de intervención y de control.

- 1) Grupo de empaglifozina 10 mg, 2345 pacientes
- 2) Grupo de empaglifozina 25 mg, 2342 pacientes
- 3) Grupo de placebo, 2333 pacientes

**4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí, tal como se resumen a continuación. Edad media 63,1años (DE 8,7); Varones 71,5%; Peso 86,6 Kg (DE 19); IMC 30,5 Kg/m<sup>2</sup> (DE 5,2); Enfermedad coronaria

99,2%; Enfermedad coronaria multivaso 75,6%; Enfermedad coronaria de 1 vaso 10,5%; Insuficiencia cardíaca 10,1%; IAM 46,7%; Bypass coronario 24,8%; ACV 23,3%; Enfermedad arterial periférica 21%; Insuficiencia cardíaca 10,1%; Hemoglobina glicosilada 8,1% (DE 0,81); Tiempo desde el diagnóstico de la DM: < 1 a 5 años: 18%; > 5 a 10 años: 25%; > 10 años: 57%; Medicación antihipertensiva 95%; Hipolipemiantes 81%; Anticoagulantes AVK 6%; Aspirina 82,7%; Clopidogrel 10,6%; Presión arterial 138,8/ 76,7 mm Hg (DE 17/ 9,9); Col 163 mg/dl (DE 43,8); Tasa de filtración glomerular estimada, ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: ≥ 90: 22%; 60-90: 52%; < 60: 26%.

**5º ¿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 recibieron 10 mg o 25 mg de empaglifozina o placebo una vez al día. La terapia hipoglucemiante de fondo debía permanecer sin cambios durante las primeras 12 semanas después de la aleatorización; se permitía la intensificación de dicha terapia si el paciente tenía un nivel de glucosa en ayunas confirmado de más de 240 mg/dl. Después de la semana 12 se permitía a los investigadores ajustar la terapia hipoglucemiante a su discreción para lograr el control glucémico, según las directrices locales. Durante el estudio los investigadores podían tratar otros factores de riesgo, como dislipemia e hipertensión.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** Media de 2,9 años.

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** Se esperaba un período de 5 años para los 691 eventos de la variable principal establecidos para dar por terminado el ensayo. A los 2,9 años se paró el estudio, cuando habían sucedido 772 eventos, a razón de 243 y 247 en los dos grupos de empaglifozina y 282 en el grupo de placebo, superando en 81 los 691 preestablecidos.

**4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:** Informamos de los publicados en el suplemento, que no coinciden con los del artículo original.

**Abandonos totales:** Hubo diferencia significativa entre el 23,4% de los grupos con empaglifozina frente al **29,3% del grupo con placebo**,  $p < 0,001$ .

**Abandonos por efectos adversos:** No hubo diferencias estadísticamente significativa entre los tres grupos: 11,4%, 11,7% y 13,0% respectivamente,  $p = 0,197$ .

**Pérdidas:** No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos: 0,4%, 0,3% y 0,6% respectivamente,  $p = 0,118$ .

**5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Por intención de tratar modificado con los pacientes que habían tomado al menos una dosis de medicación. Esto es correcto para el análisis de superioridad, pero para el análisis de no inferioridad debería haberse utilizado la población por protocolo.

## C) RESULTADOS.

**1º Magnitud y precisión de las variables de resultados en salud:** Se encontró una diferencia esta estadísticamente significativo en las variables:

**1º Mortalidad por todas las causas**, si bien a expensas de la Mortalidad por causa cardiovascular, pues no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la Mortalidad por causa no cardiovascular, con un RR 0,85 (0,61-1,17).

**2º Mortalidad por causa cardiovascular.**

**1. Empaglifozina 10 mg vs Placebo:** A lo largo de 2,9 años hubo un 1,32% frente a un 2,02% de eventos/año<sup>3</sup>, HR 0,65 (0,5-0,85); RAR 0,7% (0,3% a 1,01%); **NNT 142 (99 a 332) por año**, equivalente a un **NNT 50 (35 a 117) en 2.9 años**.

**1. Empaglifozina 25 mg vs Placebo:** A lo largo de 2,9 años hubo un 1,2% frente a un 2,02% de eventos/año, HR 0,59 (0,45-0,77); RAR 0,83% (0,46% a 1,11%); **NNT 121 (90 a 216) por año**, equivalente a un **NNT 42 (31 a 40) en 2,9 años**.

### 3º Hospitalización por insuficiencia cardíaca.

**1. Empaglifozina 10 mg vs Placebo:** A lo largo de 2,9 años hubo un 0,87% frente a un 21,4% de eventos/año, HR 0,62 (0,45-0,86); RAR 0,53% (0,2% a 0,77%); **NNT 188 (130 a 512) por año**, equivalente a un **NNT 65 (45 a 179) en 2,9 años**.

**1. Empaglifozina 25 mg vs Placebo:** A lo largo de 2,9 años hubo un 0,96% frente a un 2,02% de eventos/año, HR 0,68 (0,5-0,93); RAR 0,45% (0,1% a 0,7%); NNT 224 (143 a 1024) por año, equivalente a un NNT 78 (50 a 358), HR 0,59 (0,45-0,77); RAR 0,83% (0,46% a 1,11%); **NNT 121 (90 a 216) por año**, equivalente a un **NNT 42 (31 a 40) en 2,9 años**.

### 4º Infección genital.

**1. Empaglifozina 10 mg vs Placebo:** A lo largo de 2,9 años hubo un 6,52% frente a un 1,8% de eventos/año, RR 3,62 (2,59-5,07); AAR 4,72% (3,56% a 5,84%) y **NND 21 (17 a 28) en 2.9 años**.

**1. Empaglifozina 25 mg vs Placebo:** A lo largo de 2,9 años hubo un 6,32% frente a un 1,8% de eventos/año, RR 3,51 (2,5-4,92); AAR 4,52% (3,36% a 5,63%) y **NND 22 (18 a 30) en 2,9 años**.

Para ver éstos y los demás resultados en extenso, los mostramos al final los beneficios en la **tabla 3** y los efectos adversos en la **tabla 4**.

**3º Variables intermedias y/o de laboratorio:** Los cambios en la hemoglobina glicosilada entre el inicio y las semanas 150 y 207 fueron los del siguiente **cuadro 1**:

<b>Cuadro 1: Cambios en la Hemoglobina glicosilada desde el inicio con empaglifozina frente a placebo en pacientes de 63 años (DE 8,7) con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.</b>			
	Empaglifozina 10 mg, n= 2345	Empaglifozina 25 mg, n= 2342	Placebo, n= 2333
% Hemoglobina glicosilada en el inicio	8,1%	8,1%	8,1%
% Hemoglobina glicosilada en la semana 150	7,7%	7,6%	8,1%
Cambio entre el inicio y la semana 150	-0,34%	-0,44%	0,01%
% Hemoglobina glicosilada en la semana 207	7,9%	7,8%	8,2%
Cambio entre el inicio y la semana 207	-0,15%	-0,27%	0,08%

**2º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?:** Sí.

## IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

### A) CONFLICTOS DE INTERESES.

El estudio está financiado por Boehringer Ingelheim y Lilly, y ha sido diseñado y supervisado por un comité de dirección que incluyó a los investigadores y a empleados de Boehringer Ingelheim. Declararon haber recibido becas y/o pagos de 1 a 7 laboratorios

<sup>3</sup> Obsérvese en la tabla 1 que en toda la población de España, en el tramo de 60 a 70 años, la incidencia de Mortalidad cardiovascular es del 0,24% por año. En la población de 63 años (DE 8,7) de este ensayo clínico, con un 71% de varones, la incidencia del grupo de control es del 2,02%.

farmacéuticos: Ziman (investigador principal), Wanner, Lachin, Fitchett, Bluhmki, Hantel, Mattheus, Johansen, Woerle, Broedl e Inzucchi. Únicamente Devins declaró no haber recibido pagos.

## B) 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, Sí.** ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí.**  
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **No cumplieron los 5 años, sino 2,9, si bien en este momento se habían producido 772 eventos primarios, superando en 81 los 691 preestablecidos.**  
¿Se contabilizaron los abandonos?: **Sí.** ¿Y las pérdidas?: **Sí.**  
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? : **Sí para el análisis de superioridad. Pero para el análisis de no inferioridad debería haberse utilizado la población por protocolo.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja porque: **1)** En el diseño, no cuantifican claramente los eventos esperados por año de la variable principal ni el tiempo de duración proyectado. **2)** En la implementación, no informan de los criterios que utilizaron para censurar el estudio a los 2,9 años, con 771 eventos principales, superando en 81 los 691 preestablecidos. **3)** En el diseño e implementación, aunque estimamos que no afectará a la mortalidad cardiovascular, los investigadores utilizan la población por intención de tratar para el análisis de no inferioridad, lo cual sobreestima las medidas del efecto respecto a la población por protocolo. **4)** En la implementación, salvo en la en la variable principal (con gran variabilidad, por cierto) no aportan los eventos por región, lo cual es trascendente para la mortalidad cardiovascular. **5)** El laboratorio está en el comité de dirección, y de los 13 investigadores que firman el artículo, 12 han recibido becas y/o pagos de 1 a 7 laboratorios farmacéuticos.

## V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

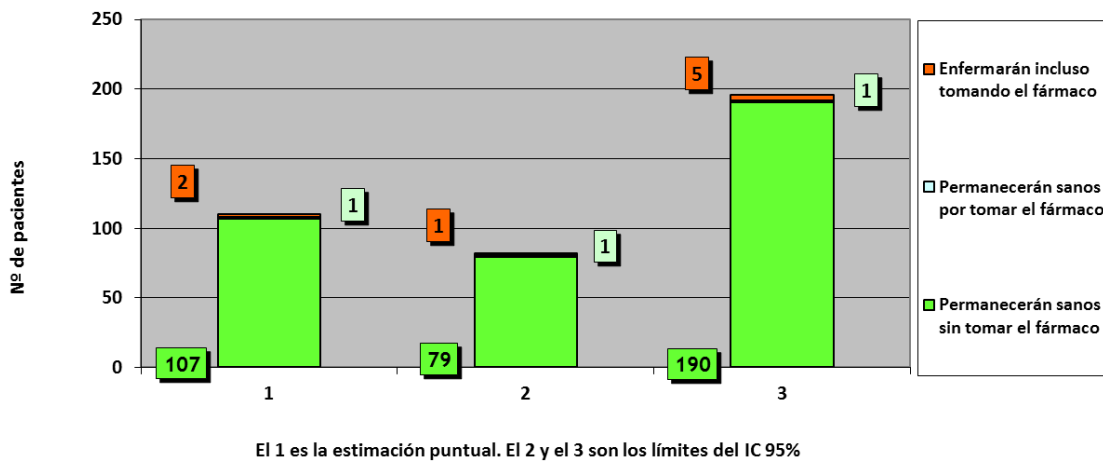
No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable principal [**MortCV, IAM o ACV**] al comparar los brazos de empaglifozina 10 mg y de empaglifozina 25 mg frente a placebo. Al agrupar los dos brazos de empaglifozina se encontró diferencia estadísticamente significativa al compararlo con placebo, cumpliendo por tanto con el primer requisito preestablecido en el diseño. Pero los investigadores establecieron en el diseño que además debe cumplir con un segundo requisito, que es una potencia estadística mayor del 90%, y ésta no la alcanza, pues la potencia resultante fue del 71,46%. Y, en efecto, se observa la imprecisión en el intervalo de confianza del NNT, que es igual a 175 (IC 95%, 94 a 2450) por año, equivalente a 63 (33 a 882) en 2,9 años.

Los datos del estudio muestran un beneficio en la **mortalidad por todas las causas** (con una magnitud de efecto alta-moderada) y en la **hospitalización por insuficiencia cardíaca** (con una magnitud moderada-baja). El beneficio en la mortalidad por todas las causas es a expensas de la causa cardiovascular, pues la diferencia en la mortalidad no cardiovascular no es estadísticamente significativa. No hay diferencias de beneficio en las demás variables: **infarto agudo de miocardio fatal o no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal, angina inestable**, ni en **revascularización coronaria**.

Para interpretar en detalle el efecto en la **mortalidad por todas las causas**, apliquemos la Regla del 1 a su **NNT 188 (130 a 512) por año**, equivalente a un **NNT 65 (45 a 179) en 2,9 años**, tal como mostramos en el **Gráfico 1**.

APLICACIÓN NUMÉRICA DE LA REGLA DEL 1 CUANDO EL CONTROL ES PLACEBO			
Mortalidad por todas las causas	Estimación puntual	Límite inferior del IC 95%	Límite superior del IC 95%
Durante 2,9 años, el NNT por año es:	110	82	196
Permanecerán sin evento tanto si a la medicación hipoglucemiante de base le añadimos empaglifozina como si le añadimos placebo.	107	79	190
Eventos que evitará más la adición de empaglifozina respecto a la adición de placebo.	1	1	1
Tendrán evento tanto si a la medicación hipoglucemiante de base le añadimos empaglifozina como si le añadimos placebo.	2	1	5

**Gráfico 1.** Mortalidad por todas las causas: Al añadir empaglifozina a los hipoglucemiantes de base se evita "1 muerte mas por año" (durante 2,9 años) que si se añade placebo. En el resto de individuos, la adición de empaglifozina se comporta similarmente que la adición de placebo.



También nos muestran daño añadido en la **infección genital**, con una magnitud de efecto alta, si bien se trata no de un riesgo grave, sino moderado en cuanto al grado de aversión.

En la semana 150 la hemoglobina glicosilada ofrece una diferencia absoluta de -0,35% y -0,45% de empaglifozina 10 mg y 25 mg respectivamente frente a placebo. En la semana 207 estas diferencias fueron de -0,23% y -0,36%.

Tal como mostramos en el siguiente **cuadro 2**, según los datos de este estudio, el número de hipoglucemiantes por paciente en el inicio era 1,8, y al finalizar 3,0 en el grupo de hipoglucemiantes de base más empaglifozina y 2,2 en el grupo de hipoglucemiantes de base más placebo.

Cuadro 2: Pacientes que toman cada hipoglucemiante solo o en combinación en el inicio y al final del estudio.					
	Ambos grupos, en el inicio		Grupo de hipoglucemiantes de base + empaglifozina, al final	Grupo de hipoglucemiantes de base + placebo, al final	Diferencia de porcentajes (IC 95%)
Insulina	48,25%		54,07%	59,74%	5,66%
Inhibidor de la DPP-4	11,34%		16,95%	19,61%	2,66%
Sufonilurea	42,82%		46,58%	49,85%	3,27%
Metformina	73,97%		77,64%	78,78%	1,13%
Glitazonas	4,26%		5,45%	7,17%	1,72%
Análogos del péptido similar al glucagón	2,79%		4,18%	5,24%	1,06%
Empaglifozina	0,00%		100,00%	0,00%	-100%
<b>Nº de hipoglucemiantes / paciente</b>	<b>1,8</b>		<b>3,0</b>	<b>2,2</b>	

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Con la provisionalidad que obliga la ciencia biomédica cuando es favorable la contrastación de la hipótesis<sup>4</sup>, sobre todo por tratarse de un único ensayo clínico: **Para pacientes de 63 años (DE 8,7) con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida**, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación débil a favor** de añadir empaglifozina a los hipoglucemiantes de base.

### Justificación:

**A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:** Los datos del estudio muestran un beneficio en la mortalidad cardiovascular con una magnitud de efecto alta-moderada y en la hospitalización por insuficiencia cardíaca moderada-baja. El beneficio en la mortalidad por todas las causas es a expensas de la causa cardiovascular, pues la diferencia en la mortalidad no cardiovascular no es estadísticamente significativa. No hay diferencias de beneficio en las demás variables: infarto agudo de miocardio fatal y no fatal, accidente cerebrovascular fatal y no fatal, angina inestable y revascularización coronaria.

También nos muestran daño añadido en la infección genital con una magnitud de efecto alta, si bien se trata no de un riesgo grave, sino moderado en cuanto al grado de aversión.

**B) INCONVENIENTES:** El de añadir una pastilla al día a los hipoglucemiantes de base.

**C) COSTES:** El coste de tratamiento con empaglifozina 10 ó 30 mg al día es 675 euros/año. Aplicando los NNTs de Mortalidad por todas las causas, Hospitalización por insuficiencia cardíaca e Infecciones genitales, en el perfil del paciente de este ensayo clínico, habría que tratar entre 82 y 196 pacientes para evitar una muerte por año, cuyo coste sería de 55.321 a 132.230 euros/año, pudiendo evitarles simultáneamente entre 0,4 y 1 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y provocándoles entre 1,3 y 3,1 infecciones genitales.

---

<sup>4</sup> Carl G. Hempel. Filosofía de la ciencia natural (del original: Philosophy of natural science, 1966). Alfredo Deaño (traduct). Madrid. Ed Alianza Universidad. 1ª Ed, 1973; 16ª reimpresión, 1995. Cap 2: La investigación científica: Invención y contrastación. p. 16-37



<b>Tabla 3: Morbimortalidad cardiovascular de empaglifozina frente a placebo en pPacientes de 63 años (DE 8,7) con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.</b>							
Media seguimiento 2,9 años	Empaglifozina 10 mg, n= 2345	Empaglifozina 25 mg, n= 2342	Placebo, n= 2333	Medidas del efecto POR AÑO, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores.			NNT (IC 95%) en 2,9 años
	Eventos ajustados / 100 personas-año	Eventos ajustados / 100 personas-año	Eventos crudos / 100 personas-año	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%) POR AÑO	NNT (IC 95%) POR AÑO	
MortCV, IAM o ACV	3,55%		4,17%	0,85 (0,72-1,01)	0,61% (-0,04% a 1,15%)	163 (87 a -2452)	58 (31 a -884)
		3,60%	4,17%	0,86 (0,73-1,02)	0,57% (-0,08% a 1,11%)	175 (90 a -1226)	63 (32 a -442)
MortCV, IAM, ACV u Hosp angina inestable	4,39%		4,92%	0,89 (0,76-1,04)	0,53% (-0,19% a 1,16%)	189 (86 a -521)	68 (31 a -190)
		4,34%	4,92%	0,88 (0,76-1,03)	0,58% (-0,14% a 1,16%)	173 (86 a -695)	63 (31 a -253)
Mortalidad por todas las causas	2,02%		2,87%	0,7 (0,56-0,87)	0,85% (0,37% a 1,25%)	117 (80 a 272)	41 (28 a 96)
		1,93%	2,87%	0,67 (0,54-0,83)	0,94% (0,48% a 1,31%)	107 (76 a 208)	38 (27 a 73)
MortCV	1,32%		2,02%	0,65 (0,5-0,85)	0,7% (0,3% a 1,01%)	142 (99 a 332)	50 (35 a 117)
		1,20%	2,02%	0,59 (0,45-0,77)	0,83% (0,46% a 1,11%)	121 (90 a 216)	42 (31 a 40)
IAM no fatal (excluido silente)	1,42%		1,79%	0,79 (0,6-1,03)	0,37% (-0,05% a 0,71%)	268 (141 a -1881)	94 (49 a -661)
		1,70%	1,79%	0,95 (0,74-1,23)	0,09% (-0,41% a 0,46%)	1128 (217 a -246)	396 (76 a -87)
IAM fatal y no fatal (excluido silente)	1,47%		1,86%	0,79 (0,61-1,03)	0,39% (-0,06% a 0,72%)	258 (138 a -1807)	90 (48 a -635)
		1,77%	1,86%	0,95 (0,74-1,22)	0,09% (-0,41% a 0,48%)	1084 (208 a -247)	380 (73 a -87)
IAM silente	0,29%		0,22%	1,32 (0,67-2,6)	-0,07% (-0,35% a 0,07%)	-1412 (1368 a -283)	-488 (472 a -98)
		0,27%	0,22%	1,24 (1,63-2,45)	-0,05% (-0,32% a -0,14%)	-1882 (-717 a -312)	-651 (-248 a -108)
Hosp angina inestable	1,00%		0,98%	1,03 (0,74-1,45)	-0,03% (-0,44% a 0,25%)	-3434 (396 a -229)	-1196 (137 a -80)
		0,94%	0,98%	0,96 (0,68-1,35)	0,04% (-0,34% a 0,31%)	2575 (321 a -295)	896 (112 a -103)
Revascularización coronaria	2,34%		2,75%	0,85 (0,65-1)	0,41% (0% a 0,95%)	245 (102 a infinito)	86 (36 a infinito)
		2,53%	2,75%	0,92 (0,75-1,13)	0,22% (-0,35% a 0,68%)	461 (147 a -284)	163 (52 a -101)
ACV fatal y no fatal	1,24%		1,02%	1,22 (0,89-1,68)	-0,22% (-0,69% a 0,11%)	-448 (895 a -145)	-157 (312 a -51)
		1,15%	1,02%	1,13 (0,85-1,56)	-0,13% (-0,57% a 0,15%)	-759 (657 a -177)	-265 (228 a -62)
ACV no fatal	1,12%		0,89%	1,27 (0,91-1,79)	-0,24% (-0,7% a 0,08%)	-420 (1258 a -144)	-146 (437 a -50)
		1,06%	0,89%	1,2 (0,85-1,69)	-0,18% (-0,61% a 0,13%)	-567 (755 a -165)	-197 (262 a -58)
Ataque Isquémico Transitorio	0,28%		0,34%	0,83 (0,45-1,53)	0,06% (-0,18% a 0,19%)	1733 (535 a -556)	599 (185 a -193)
		0,30%	0,34%	0,87 (0,48-1,58)	0,04% (-0,2% a 0,18%)	2266 (566 a -509)	784 (196 a -176)
Hosp Insuficiencia Cardíaca	0,87%		1,40%	0,62 (0,45-0,86)	0,53% (0,2% a 0,77%)	188 (130 a 512)	65 (45 a 179)
		0,96%	1,40%	0,68 (0,5-0,93)	0,45% (0,1% a 0,7%)	224 (143 a 1024)	78 (50 a 358)

**ACV:** accidente cerebrovascular; **Hosp:** hospitalización; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **Mort:** mortalidad por todas las causas; **MortCV:** mortalidad por causa cardiovascular; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo.

<b>Tabla 4: Efectos adversos de empaglifozina frente a placebo en pacientes de 63 años (DE 8,7) con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.</b>							
Media seguimiento 2,9 años	Empaglifozina 10 mg, n= 2345	Empaglifozina 25 mg, n= 2342	Placebo, n= 2333	Medidas del efecto <u>EN 2,9 AÑOS</u> , calculadas por incidencias crudas acumuladas.			
	% Eventos crudos	% Eventos crudos	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 2,9 años	NNT (IC 95%) en 2,9 años	Potencia
Eventos adversos graves	536/2345 (22,86%)		592/2333 (25,38%)	0,9 (0,81-1)	2,52% (0,07% a 4,97%)	40 (20 a 1444)	52,22%
		564/2342 (24,08%)	592/2333 (25,38%)	0,95 (0,86-1,05)	1,29% (-1,18% a 3,77%)	77 (27 a -85)	17,51%
Hipoglucemias confirmadas totales	656/2345 (27,97%)		650/2333 (27,86%)	1 (0,92-1,1)	-0,11% (-2,68% a 2,46%)	-883 (41 a -37)	3,05%
		647/2342 (27,63%)	650/2333 (27,86%)	0,99 (0,9-1,09)	0,24% (-2,33% a 2,8%)	425 (36 a -43)	3,75%
Hipoglucemia confirmada que requiere asistencia	33/2345 (1,41%)		36/2333 (1,54%)	0,91 (0,57-1,46)	0,14% (-0,58% a 0,84%)	736 (119 a -174)	5,77%
		30/2342 (1,28%)	36/2333 (1,54%)	0,83 (0,51-1,34)	0,26% (-0,44% a 0,95%)	382 (105 a -229)	11,51%
Infección del tracto urinario en varones	180/1653 (10,89%)		158/1680 (9,4%)	1,16 (0,95-1,42)	-1,48% (-3,54% a 0,57%)	-67 (174 a -28)	29,25%
		170/1683 (10,1%)	158/1680 (9,4%)	1,07 (0,87-1,32)	-0,7% (-2,71% a 1,32%)	-144 (76 a -37)	10,04%
Infección del tracto urinario en mujeres	246/692 (35,55%)		235/653 (35,99%)	0,99 (0,86-1,14)	0,44% (-4,68% a 5,55%)	228 (18 a -21)	3,67%
		246/659 (37,33%)	265/653 (40,58%)	0,92 (0,8-1,05)	3,25% (-2% a 8,53%)	31 (12 a -50)	22,69%
Infección del tracto urinario complicada: pielonefritis, urosepsis	34/2345 (1,45%)		41/2333 (1,76%)	0,83 (0,53-1,3)	0,31% (-0,43% a 1,04%)	325 (96 a -230)	13,10%
		48/2342 (2,05%)	41/2333 (1,76%)	1,17 (0,77-1,76)	-0,29% (-1,09% a 0,51%)	-342 (196 a -92)	10,96%
Infección genital en varones	89/1653 (5,38%)		25/1680 (1,49%)	3,62 (2,33-5,61)	-3,9% (-5,11% a -2,61%)	-26 (-38 a -20)	100%
		77/1683 (4,58%)	25/1680 (1,49%)	3,07 (1,97-4,8)	-3,09% (-4,23% a -1,88%)	-32 (-53 a -24)	99,94%
Infección genital en mujeres	64/692 (9,25%)		17/653 (2,6%)	3,55 (2,1-6)	-6,65% (-9,11% a -4,07%)	-15 (-25 a -11)	99,94%
		71/659 (10,77%)	17/653 (2,6%)	4,14 (2,47-6,95)	-8,17% (-10,8% a -5,4%)	-12 (-19 a -9)	100,00%
Eventos que cursan con deplección de volumen	115/2345 (4,9%)		115/2333 (4,93%)	0,99 (0,77-1,28)	0,03% (-1,22% a 1,27%)	3964 (79 a -82)	2,74%
		124/2342 (5,29%)	115/2333 (4,93%)	1,07 (0,84-1,38)	-0,37% (-1,63% a 0,91%)	-274 (110 a -61)	8,19%
Insuficiencia renal aguda	121/2345 (5,16%)		155/2333 (6,64%)	0,78 (0,62-0,98)	1,48% (0,12% a 2,84%)	67 (35 a 817)	57,79%
		125/2342 (5,34%)	155/2333 (6,64%)	0,8 (0,64-1,01)	1,31% (-0,06% a 2,67%)	77 (37 a -1559)	46,98%
Lesión renal aguda	26/2345 (1,11%)		37/2333 (1,59%)	0,7 (0,42-1,15)	0,48% (-0,21% a 1,15%)	210 (87 a -473)	29,38%
		19/2342 (0,81%)	37/2333 (1,59%)	0,51 (0,3-0,89)	0,77% (0,11% a 1,4%)	129 (71 a 873)	68,32%
Cetoacidosis diabética	3/2345 (0,13%)		1/2333 (0,04%)	2,98 (0,31-28,67)	-0,09% (-0,3% a 0,16%)	-1176 (606 a -331)	16,77%
		1/2342 (0,04%)	1/2333 (0,04%)	1 (0,06-15,92)	0% (-0,2% a 0,2%)	607098 (495 a -494)	2,52%
Eventos tromboembólicos	9/2345 (0,38%)		20/2333 (0,86%)	0,45 (0,2-0,98)	0,47% (0,02% a 0,69%)	212 (146 a 5832)	54,20%
		21/2342 (0,9%)	20/2333 (0,86%)	1,05 (0,57-1,92)	-0,04% (-0,6% a 0,52%)	-2538 (193 a -168)	3,47%
Fractura ósea	92/2345 (3,92%)		91/2333 (3,9%)	1,01 (0,76-1,34)	-0,02% (-1,14% a 1,1%)	-4408 (91 a -87)	2,74%
		87/2342 (3,71%)	91/2333 (3,9%)	0,95 (0,71-1,27)	0,19% (-0,92% a 1,29%)	538 (77 a -108)	5,18%