

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

EMPAREG: Morbimortalidad CV en pacientes con DM2 y alto riesgo CV, a cuyo tratamiento estándar se añade Empaglifozina frente a Placebo, durante 33 meses.

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 Nov 26;373(22):2117-28

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar o típica; EA: efectos adversos; 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 0,69 (0,58-0,82), quiere decir HR 0,69 (IC 95%, 0,58-0,82).

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. 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. El ensayo EMPA-REG se ha diseñado e implementado para averiguar si empaglifozina 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 de la adición de empaglifozina frente a placebo en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular que están recibiendo tratamiento antidiabético estándar.

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 4687 y 2633 asignados a empaglifozina y placebo respectivamente, de edad en el inicio 63 años (DE 9), varones en un 78%, con DM2 y enfermedad cardiovascular, que fueron seguidos durante una media de 33 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

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **IAM no fatal** (excluido silente); 2) **IAM fatal y no fatal** (excluido silente); IAM silente; 4) **Hospitalización por angina**

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 empaglifozina 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, se puede asumir como una función lineal.

inestable; 5) Revascularización coronaria; 6) Ictus fatal y no fatal; 7) Ictus no fatal; 8) Ataque Isquémico Transitorio.

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

1. Mortalidad por cualquier causa: Hubo un 5,7% de eventos con empaglifozina frente a un 8,3% con placebo; RR 0,69 (0,58-0,82); RAR 2,58% (1,23% a 3,84%); **NNT 39 (26 a 81) en 33 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 1004 días (33 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 950 días de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **13 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)** gracias a la intervención; y **c)** 42 días de *tiempo en estatus de muerte, 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 = 39, encontramos que, de cada 39 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de muerte durante los 33 meses si los treinta y nueve se tratan con empaglifozina, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 17 meses si los treinta y nueve se tratan con el placebo; **b)** 36 se mantienen sin evento durante los 33 meses tanto con empaglifozina como con placebo; y **c)** 2 tendrán el evento tras 6 meses con empaglifozina y con placebo.

2. Mortalidad por causa cardiovascular: Hubo un 3,7% de eventos con empaglifozina frente a un 5,9% con placebo; RR 0,62 (0,5-0,78); RAR 2,2% (1,06% a 3,26%); **NNT 45 (31 a 94) en 33 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 1004 días (33 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 964 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **11 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 29 días de *tiempo en estatus de muerte por causa cardiovascular, 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 = 45, encontramos que, de cada 45 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de muerte cardiovascular durante los 45 meses si los cuarenta y cinco se tratan con empaglifozina, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 19 meses si los cuarenta y cinco se tratan con el placebo; **b)** 42 se mantienen sin evento durante 33 meses tanto con empaglifozina como con placebo; y **c)** 2 tendrán el evento tras 11 meses con empaglifozina y con placebo.

3. Hospitalización por insuficiencia cardíaca: Hubo un 2,7% de eventos con empaglifozina frente a un 4,1% con placebo; RR 0,66 (0,51-0,86); RAR 1,38% (0,41% a 2,27%); **NNT 72 (44 a 246) en 33 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 1004 días (33 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 977 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **7 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 20 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 = 73, encontramos que, de cada 73 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Muerte los 33 meses si los setenta y tres se tratan con empaglifozina, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 18 meses si los setenta y tres

se tratan con el placebo; **b)** 70 se mantienen sin evento los 33 meses tanto con empaglifozina como con placebo; y **c)** 2 tendrán el evento tras 8,5 meses con empaglifozina y con placebo.

Variables de resultados en salud NO experienciales³

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de empaglifozina en **[Muerte CV, Infarto de miocardio o Ictus]**, con un 10,4% frente a un 12,1% de primeros eventos; **NNT 61 (31 a 9261) en 33 meses.**

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en **[Muerte CV, Infarto de miocardio, Ictus o Angina inestable]**, con un 12,8% frente a un 14,3% de primeros eventos.

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

No se encontraron diferencias en: **1)** Hipoglucemia que requiere asistencia: 1,3% vs 1,5%; **2)** Infección del tracto urinario: a) en varones: 7,5% vs 6,8%; y b) en mujeres: 10,5% vs 11,4%; **3)** Infección del tracto urinario complicada (pielonefritis, urosepsis): 1,7% vs 1,7%; **4)** Eventos que cursan con depleción del volumen: 5,1%, vs 4,9%; **5)** Lesión renal aguda: 1% vs 1,6%; **6)** Cetoacidosis diabética: 0,1% vs 0,1%; **7)** Eventos tromboembólicos: 0,6% vs 0,9%; **8)** Fractura ósea: 3,8% vs 3,9%.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de empaglifozina en: **Insuficiencia renal aguda: 5,2% vs 6,6%.**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de empaglifozina: **Infección genital: a) en varones: 3,5% vs 1,1%; b) en mujeres: 2,9% vs 0,7%.**

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)”).

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.

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/>

Tabla nnt-1: Pacientes de 63 años (DE 8,7) con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.							Hoja información al usuario (FACT BOX)		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	
ECA EMPAREG, media de seguimiento 33,4 meses (2,78 años)	Tto estándar + Empaglifozina, n= 4687	Tto estándar + Placebo, n= 2333	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas				Nº de pacientes con evento en 33 meses por cada 100 tratados con:						
		Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 33 meses	Potencia	Empaglifozina	Placebo				
Mortalidad cualquier causa	269/4687 (5,74%)	194/2333 (8,32%)	0,69 (0,58-0,82)	2,58% (1,23% a 3,84%)	39 (26 a 81)	98,37%	6	8	31,20	0,43	1,37	33	meses
Mortalidad CV	172/4687 (3,67%)	137/2333 (5,87%)	0,62 (0,5-0,78)	2,2% (1,06% a 3,26%)	45 (31 a 94)	98,86%	4	6	31,67	0,36	0,97	33	meses
Hospitalización por Insuf Cardíaca	126/4687 (2,69%)	95/2333 (4,07%)	0,66 (0,51-0,86)	1,38% (0,41% a 2,27%)	72 (44 a 246)	87,85%	3	4	32,10	0,23	0,67	33	meses
IAM no fatal (excluido silente)	213/4687 (4,54%)	121/2333 (5,19%)	0,88 (0,7-1,09)	0,64% (-0,48% a 1,69%)	156 (59 a -207)	22,07%	5	5					
IAM fatal y no fatal (excluido silente)	223/4687 (4,76%)	126/2333 (5,4%)	0,88 (0,71-1,09)	0,64% (-0,5% a 1,71%)	156 (59 a -199)	21,4%	5	5					
IAM silente	38/4687 (0,81%)	15/2333 (0,64%)	1,26 (0,7-2,29)	-0,17% (-0,64% a 0,22%)	-596 (445 a -157)	11,61%	1	1					
Hospitalización por angina inestable	133/4687 (2,84%)	66/2333 (2,83%)	1 (0,75-1,34)	-0,01% (-0,88% a 0,78%)	-11547 (128 a -114)	2,62%	3	3					
Revascularización coronaria	328/4687 (7%)	186/2333 (7,97%)	0,88 (0,74-1,04)	0,97% (-0,39% a 2,26%)	103 (44 a -259)	31,44%	7	7					
Ictus fatal y no fatal	164/4687 (3,5%)	69/2333 (2,96%)	1,18 (0,9-1,56)	-0,54% (-1,45% a 0,29%)	-185 (341 a -69)	22,15%	3	3					
Ictus no fatal	150/4687 (3,2%)	60/2333 (2,57%)	1,24 (0,93-1,67)	-0,63% (-1,49% a 0,16%)	-159 (633 a -67)	30,72%	3	3					
Ataque Isquémico Transitorio	39/4687 (0,83%)	23/2333 (0,99%)	0,84 (0,51-1,41)	0,15% (-0,38% a 0,6%)	650 (167 a -261)	9,49%	1	1					
[Mort CV, IAM ó Ictus]	490/4687 (10,45%)	282/2333 (12,09%)	0,86 (0,75-0,99)	1,63% (0,01% a 3,19%)	61 (31 a 9261)	53,99%	10	12	30,74	0,27	1,99	33	meses
[Mort CV, IAM, Ictus ó Angina inestable]	599/4687 (12,78%)	333/2333 (14,27%)	0,9 (0,79-1,01)	1,49% (-0,25% a 3,17%)	67 (32 a -399)	41,18%	13	13					

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IAM: infarto agudo del miocardio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; 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.

Mortalidad por cualquier causa



Mortalidad cardiovascular

Gráfico g-2: PtSLEv x Rg 1 en Mortalidad por causa cardiovascular



Hospitalización por insuficiencia cardíaca



Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES.							Hoja información al usuario (FACT BOX)	
ECA EMPAREG, media de seguimiento 33,4 meses (2,78 años)	Tto estándar + Empaglifozina, n= 4687	Tto estándar + Placebo, n= 2333	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas				Nº de pacientes con evento en 33 meses por cada 100 tratados con:	
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 33 meses	Potencia	Empaglifozina	Placebo
Eventos adversos serious (graves)	1789/4687 (38,17%)	988/2333 (42,35%)	0,9 (0,85-0,96)	4,18% (1,74% a 6,61%)	24 (15 a 58)	92,12%	38	42
Hipoglucemias confirmadas totales	1303/4687 (27,8%)	650/2333 (27,86%)	1 (0,92-1,08)	0,06% (-2,18% a 2,27%)	1644 (44 a -46)	2,83%	28	28
Hipoglucemia confirmada que requiere asistencia	63/4687 (1,34%)	36/2333 (1,54%)	0,87 (0,58-1,31)	0,2% (-0,46% a 0,76%)	503 (131 a -220)	9,78%	1	1
Infección del tracto urinario en varones	350/4687 (7,47%)	158/2333 (6,77%)	1,1 (0,92-1,32)	-0,7% (-2% a 0,54%)	-144 (185 a -50)	18,37%	7	7
Infección del tracto urinario en mujeres	492/4687 (10,5%)	265/2333 (11,36%)	0,92 (0,8-1,06)	0,86% (-0,73% a 2,39%)	116 (42 a -137)	19,39%	11	11
Infección del tracto urinario complicada: pielonefritis, urosepsis	82/4687 (1,75%)	41/2333 (1,76%)	1 (0,69-1,44)	0,01% (-0,7% a 0,63%)	12700 (159 a -144)	2,64%	2	2
Infección genital en varones	166/4687 (3,54%)	25/2333 (1,07%)	3,31 (2,18-5,02)	-2,47% (-3,18% a -1,81%)	-40 (-55 a -31)	100,00%	4	1
Infección genital en mujeres	135/4687 (2,88%)	17/2333 (0,73%)	3,95 (2,39-6,53)	-2,15% (-2,77% a -1,57%)	-46 (-64 a -36)	99,99%	3	1
Eventos que cursan con deplección de volumen	239/4687 (5,1%)	115/2333 (4,93%)	1,03 (0,83-1,28)	-0,17% (-1,29% a 0,88%)	-588 (114 a -77)	4,91%	5	5
Insuficiencia renal aguda	246/4687 (5,25%)	155/2333 (6,64%)	0,79 (0,65-0,96)	1,4% (0,16% a 2,55%)	72 (39 a 643)	66,01%	5	7
Lesión renal aguda	45/4687 (0,96%)	37/2333 (1,59%)	0,61 (0,39-0,93)	0,63% (-0,01% a 1,17%)	160 (86 a -7177)	63,27%	1	1
Cetoacidosis diabética	4/4687 (0,09%)	1/2333 (0,04%)	1,99 (0,22-17,8)	-0,04% (-0,25% a 0,1%)	-2354 (1042 a -402)	9,15%	0,1	0,1
Eventos tromboembólicos	30/4687 (0,64%)	20/2333 (0,86%)	0,75 (0,42-1,31)	0,22% (-0,28% a 0,62%)	460 (160 a -352)	17,35%	1	1
Fractura ósea	179/4687 (3,82%)	91/2333 (3,9%)	0,98 (0,76-1,25)	0,08% (-0,92% a 1,01%)	1227 (99 a -108)	3,65%	4	4

(*) 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.

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.