

## RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

### Ensayo ORIGIN: Ácidos grasos N-3 y resultados cardiovasculares en pacientes con disglucemia

Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, on behalf of the ORIGIN Trial Investigators. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):309-18.

**Abreviaturas:** **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **AGO3:** ácidos grasos omega-3; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **EA:** efectos adversos; **Col:** colesterol total; **EPA:** Ácido Eicosa-Penta-enoico; **DHA:** Ácido Docosa-Hexa-enoico; **HR:** hazard ratio; **HTA:** hipertensión arterial; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **ICC:** insuficiencia cardíaca congestiva; **INS:** insulina; **Mort:** mortalidad (por cualquier causa); **MortCV:** mortalidad por causa cardiovascular; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **PLAC:** placebo; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.

**NOTA:** Los beneficios y riesgos están calculados por riesgos acumulados salvo que se indique otra modalidad. Los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro porcentaje.

## I. INTRODUCCIÓN.

El uso de ácidos grasos omega 3 (AGO3) podría tener efectos beneficiosos sobre la morbimortalidad cardiovascular (CV). Esta afirmación se basa en algunos estudios epidemiológicos que habían sugerido una disminución del riesgo cardiovascular en personas que consumen pescado regularmente o toman suplementos de AGO3. Algunos metaanálisis habían mostrado un modesto beneficio de los AGO3 en la tasa de eventos CV, pero cuando en 2008 se practicó un metaanálisis seleccionando únicamente ensayos clínicos aleatorizados y controlados, no se encontró beneficio CV. Los pacientes con disglucemia (DM2, glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa) presentan un mayor riesgo de eventos CV, pero ningún estudio se había centrado en el efecto de los AGO3 sobre este grupo de pacientes.

El estudio ORIGIN pretende probar la hipótesis de si el empleo de suplementos de AGO3 podría reducir la tasa de eventos CV en el grupo de pacientes con disglucemia.

## II. LO PROYECTADO.

### A) OBJETIVO.

Evaluar, en pacientes con alto riesgo CV y disglucemia (DM2, glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa), el efecto de insulina glargina frente a tratamiento estándar (primera hipótesis), así como de ésteres de AGO3 frente a placebo (segunda hipótesis) en la reducción de morbilidad y mortalidad CV.

**Duración:** Planificada para de más de 6 años.

### B) TIPO DE ESTUDIO.

ECA controlado, multicéntrico, internacional, open-label para insulina glargina frente a tratamiento estándar. Sobre ambos grupos, mediante un diseño 2 x 2 factorial, se asigna aleatoriamente un doble ciego con AGO3 frente a placebo. En este resumen analizamos el estudio de AGO3 frente a placebo.

Nivel de significación 5% (2 colas), potencia 80% para detectar 16,4% de reducción de la variable principal [**Mortalidad por causa cardiovascular**], esperando una incidencia en el grupo de placebo de 1,5%/año (que para un tiempo de seguimiento de 6 años significa una incidencia del 9%). Las diferencias de supervivencia se hicieron mediante análisis de Kaplan Meier, y las diferencias entre ambas curvas de supervivencia se calculan mediante test log-rank. El HR y sus IC 95% se calculan mediante el modelo de Cox. Los odds ratio para incorporarlos en un futuro metaanálisis se hicieron por el método de Peto-Yusuf.

CÁLCULO TAMAÑO MUESTRA PARA DIFERENCIAS DE DOS PROPORCIONES			
pA (control)	9,0%	qA	91,00%
pB (intervención)	7,5%	qB	92,48%
pM (=proporción Media)	0,08262	qM	0,91738
Para un error alfa	5% => z $\alpha/2$ =		1,960
Para un error beta	20% => z $\beta$ =		0,842
numerador	1,190		
denominador	0,000217858		
n (cada grupo) =	5.462		
2n (total) =	10.924		

Seguimiento proyectado: 6 años

Riesgo esperado en el grupo de control = 1,5%/año \* 6 años = 9%

Riesgo esperado en el grupo de intervención = 9% \* (1-0,164), pues se reduce un 16,4% = 7,5%

Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?	
492	Nº eventos esperados en el grupo control = 9% * 5.462
411	Nº eventos esperados en el grupo de intervención = 7,5% * 5.462
903	Suma de los eventos

Significación estadística = 5%      Si potencia estadística = 80% => error beta = 100% - 80% = 20%

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

**1º Criterios de inclusión:** Pacientes  $\geq 50$  años, con disglucemia (DM tipo 2 con no más de un hipoglucemiante oral, glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa<sup>1</sup>) y con factores de riesgo CV: historia de IAM, ACV o revascularización, angina, cociente albúmina/creatinina en orina  $>30\text{mg/g}$ ; hipertrofia ventricular izquierda; estenosis coronaria, carotídea o de una arteria de miembros inferiores o angiografía; o índice tobillo-brazo  $<0,9$ .

**2º Criterios de exclusión:** Negativa a suspender el uso de preparados de AGO3 no estudiados, hemoglobina glicosilada  $\geq 9\%$ , bypass coronario en los 4 años previos sin evento CV, insuficiencia cardíaca grave o cáncer que pudiera afectar a la supervivencia.

### D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

#### 1º Variables primarias.

Muerte por causa cardiovascular (MortCV).

#### 2º Variables secundarias.

- 1) [MortCV, IAM o ACV].
- 2) Muerte por cualquier causa.
- 3) Muerte por arritmia (que incluye muerte súbita, muerte por arritmia documentada, muerte no presenciada, parada cardiorrespiratoria resucitada).

#### 3º Variables terciarias.

3) IAM; ACV; Revascularización; Insuficiencia cardíaca, Angina; Amputación de un miembro por isquemia; Hospitalización por causas CV.

## III. LO CONSEGUIDO.

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

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, mediante un diseño 2 x 2 factorial. Simultáneamente se aleatorizan en dos columnas los grupos de AGO3 frente a placebo sobre las dos filas en las que se aleatorizan los grupos de insulina glargina frente a tratamiento estándar.

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?:** Sí.

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

a) **Intervención:** Grupo AGO3, 6.281 pacientes.

b) **Control:** Grupo Placebo, 6.255 pacientes.

**3º ¿Resultaron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí, salvo HTA. Resumidamente fueron: Edad 63,5 años; Mujeres 35%; [IAM, ACV o Revascularización] 58,8%; HTA 78,7% frente a **80,3%** ( $p=0,026$ ) 79,5%; Fumador 12,4%; Alguna albuminuria 15,3%; Historia de cáncer 4,4%; IMC 29,8 Kg/m<sup>2</sup>; Frecuencia cardíaca 68,9 ppm; Presión sanguínea 145,8 / 84,4 mm Hg; Índice brazo-tobillo 1,16; Col/LDL/HDL/TG 189/112/46/141 mg/dl; Creatinina 1,0 mg/dl; Filtración glomerular estimada 77,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Glucemia basal 124,5 mg/dl; Hb1Ac 6,4%; ingesta de EPA-DHA 210 mg/día. **MEDICACIONES:** IECA o ARA II 69,4%; Tiazidas 18,9%; Betabloqueantes 52,6%; Calcioantagonistas 27,6%; Anticoagulantes 7%; AAS o antiagregantes 69,6%; Estatinas 53,8%.

**4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y para los médicos que hacen el seguimiento?:** Sí (doble ciego). ¿Y para los médicos evaluadores que asignan los eventos? Sí.

<sup>1</sup> **Intolerancia a la glucosa:** Glucemia 7,8-11,1 mM (140-200 mg/dl) dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa. **Glucemia basal alterada:** Glucemia 6,1-7 mM (110-126 mg/dl).

## B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

### 1º Pauta de tratamientos y cuidados.

Toma de una cápsula diaria de un gramo con al menos 900 mg (90% o más) de etil ésteres de AGO3, o una cápsula de placebo que contenía 1 gramo de aceite de oliva. Los ácidos grasos utilizados fueron el EPA [20:5 ( $\omega$ -3) o eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico) y el DHA (22:6 ( $\omega$ -3) o docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico).

Visitas de seguimiento en los meses 0'5, 1, 2 y 4, y cada 4 meses a partir de entonces.

Se evaluaban los resultados clínicos ocurridos tras la aleatorización, adherencia al tratamiento y efectos adversos. Se administró un cuestionario de frecuencia alimentaria en la aleatorización a los 2 años y al final del estudio. Se calculó la ingesta diaria de AGO3 al inicio, a los 2 años y al final del estudio.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** Media de seguimiento **6,2 años**.

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** No. Así debemos considerarlo porque se planificó para más de 6 años y se dio por finalizado con una media de seguimiento de 6.2 años.

**4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:** La adherencia al tratamiento fue similar en los dos grupos, y decreció a lo largo del tiempo, con un 96% de pacientes que continuaban recibiendo tratamiento al año, 92% a los 4 años y 88% al final del estudio.

1) Los **abandonos del tratamiento** fueron similares: a) por malestar abdominal: 32 con AGO3 frente a 18 con placebo; b) síntomas gastrointestinales inferiores: 14 (0,22%) con AGO3 frente a 24 (0,34%) con placebo.

2) Las **pérdidas durante el seguimiento** fueron similares. Se señala que no se conoció el estado vital en 61 (0,97%) frente a 47 (0,75%) respectivamente ( $p= 0,183$ ), de los cuales fueron verdaderas pérdidas de seguimiento 9 frente a 9 pacientes, y los 52 frente a 38 restantes por retirar el consentimiento.

**5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Sí, se hizo el “análisis por intención de tratar”.

## C) RESULTADOS.

### 1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias.

Para ver los resultados con nitidez, se muestran al final en la **tabla 1**.

### 2º Efectos adversos.

1) **Hemorragia:** 57 (0,91%) frente a 65 (1,04%) pacientes respectivamente,  $p= 0,452$ .

2) **Hemorragia intracraneal:** 42 (0,67%) frente a 51 (0,82) pacientes respectivamente,  $p= 0,338$ .

### 3º Variables intermedias y/o de laboratorio.

a) **Presión sanguínea:** Discreta reducción de presión arterial sistólica y diastólica, que no resultan estadísticamente significativas.

b) **Frecuencia cardíaca:** No diferencias estadísticamente significativas.

c) **Colesterol:** Discreta reducción de Colesterol total, LDL y HDL que no resultan estadísticamente significativas.

d) **Triglicéridos:** Reducción estadísticamente significativa de los niveles de triglicéridos en **14,5mg/dl** más entre los pacientes que recibieron AGO3.

**4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?** No se cita en el artículo.

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

### A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: <b>Sí</b>
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: <b>Sí</b>
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: <b>Sí</b>
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos en la baseline entre ambos grupos? <b>Sí</b>
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? <b>Sí</b> ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio? <b>Sí</b>
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto? <b>Sí</b>
¿Se contabilizaron los abandonos? <b>Sí</b> ¿Y las pérdidas? <b>Sí</b>
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? <b>Sí</b>

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA.

## **B) CONFLICTOS DE INTERESES.**

El ensayo está financiado por Sanofi, que también está representada en la junta directiva. Las medicaciones las proporcionaron los laboratorios comercializadores (Pronorva BioPharma y Sanofi). Análisis estadísticos realizados por entidades independientes.

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

**Beneficios (resultados en salud):** No mostró beneficios en ninguna variable.

**Riesgos añadidos (resultados en salud):** No mostró riesgos añadidos en ninguna variable.

**No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (resultados en salud):** 1) Mortalidad por causa CV; 2) [Mort causa CV, IAM o ACV]; 3) Muerte por todas las causas; 4) Muerte por arritmia; 5) IAM fatal y no fatal; 6) ACV fatal y no fatal; 7) Hospitalización por insuficiencia cardiaca; 8) Procedimiento de revascularización; 9) Angina; 10) Amputación de miembro o dedo por isquemia; 11) Hospitalización por cualquier causa CV.

## **V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.**

**Para pacientes de 55 años con disglucemia y factores de riesgo CV**, basándonos en lo ocurrido en este ensayo, hacemos una **recomendación fuerte en contra** del uso de AGO3 frente a placebo.

Justificación:

**A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS.** No hay beneficios en salud estadísticamente significativos, y aunque los riesgos no son muy elevados, el balance de beneficios y riesgos no es favorable para los AGO3.

**B) INCONVENIENTES.** La toma de una cápsula diaria.

**C) COSTES.** Aproximadamente 0,7 euros por día.

## **VI. ¿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?:** Sí.

**3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?:** No.

**Tabla 1: Pacientes con 55 años con disglucemia y factores de riesgo CV.**

ORIGIN; mediana de seguimiento 6,2 años	Grupo AG omega 3; Nº eventos (%); n= 6281	Grupo Placebo 3; Nº eventos (%); n= 6255	Medidas del efecto por incidencias acumuladas en 6,2 años			
			RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)	Potencia
<b>VARIABLE PRIMARIA</b>						
Mort causa CV	574/6281 (9,14%)	581/6255 (9,29%)	0,98 (0,88-1,1)	0,15% (-0,86% a 1,16%)	667 (86 a -116)	4,75%
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>						
[Mort causa CV, IAM o ACV]	1034/6281 (16,46%)	1017/6255 (16,26%)	1,01 (0,94-1,1)	-0,2% (-1,5% a 1,09%)	-492 (92 a -67)	4,93%
Muerte por todas las causas	951/6281 (15,14%)	964/6255 (15,41%)	0,98 (0,9-1,07)	0,27% (-0,99% a 1,53%)	369 (65 a -101)	6,20%
Muerte por arritmia	288/6281 (4,59%)	259/6255 (4,14%)	1,11 (0,94-1,3)	-0,44% (-1,16% a 0,27%)	-225 (366 a -86)	22,95%
<b>OTRAS VARIABLES</b>						
IAM fatal y no fatal	344/6281 (5,48%)	316/6255 (5,05%)	1,08 (0,93-1,26)	-0,42% (-1,21% a 0,36%)	-235 (279 a -83)	18,57%
ACV fatal y no fatal	314/6281 (5%)	336/6255 (5,37%)	0,93 (0,8-1,08)	0,37% (-0,41% a 1,15%)	268 (87 a -246)	15,42%
Hosp por insuficiencia cardiaca	331/6281 (5,27%)	320/6255 (5,12%)	1,03 (0,89-1,2)	-0,15% (-0,93% a 0,62%)	-650 (160 a -107)	5,81%
Procedimiento de revascularización	866/6281 (13,79%)	896/6255 (14,32%)	0,96 (0,88-1,05)	0,54% (-0,68% a 1,75%)	186 (57 a -147)	13,69%
Angina	724/6281 (11,53%)	725/6255 (11,59%)	0,99 (0,9-1,1)	0,06% (-1,06% a 1,18%)	1565 (84 a -95)	3,23%
Amputación de miembro o dedo por isquemia	52/6281 (0,83%)	47/6255 (0,75%)	1,1 (0,74-1,63)	-0,08% (-0,39% a 0,24%)	-1307 (417 a -256)	7,00%
Hospitalización por cualquier causa CV	2055/6281 (32,72%)	2087/6255 (33,37%)	0,98 (0,93-1,03)	0,65% (-1% a 2,29%)	154 (44 a -100)	11,73%
<b>Abreviaturas: ACV:</b> accidente cerebrovascular; <b>CV:</b> cardiovascular; <b>Hosp:</b> hospitalización; <b>IAM:</b> infarto agudo de miocardio; <b>Mort:</b> mortalidad por todas las causas.						