

## RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

ORIGIN-GLA: Insulina basal y resultados cardiovasculares y otros en pacientes con disglucemia

The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. The New England Journal of Medicine. June 11, 2012 (10.1056/NEJMoa1203858).

**Abreviaturas:** **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM:** diabetes mellitus; **EA:** efectos adversos; **FRCV:** factor/es de riesgo cardiovascular; **HR:** hazard ratio; **HTA:** hipertensión arterial; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **I-G:** insulina glargina; **INS:** insulina; **Mort:** mortalidad (por todas las causas); **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; **TE:** tratamiento estándar, **TSOG:** test de sobrecarga oral de glucosa.

**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.

Una glucemia basal elevada es un factor de riesgo cardiovascular (CV) independiente. La secreción endógena de insulina es necesaria para mantener niveles de glucemia basal < 100 mg/dl. El estudio UKPDS reveló una disminución de infarto agudo de miocardio y mortalidad en personas con diabetes de reciente diagnóstico tratados precozmente con insulina. Sin embargo, otros estudios no han mostrado claros beneficios CV cuando se comparaba un control estricto de glucemia basal (<100) frente a control convencional en pacientes tratados con insulina, observándose además un aumento de hipoglucemias en dicho grupo de pacientes.

Los resultados del estudio UKPDS y el potencial efecto protector pancreático de la insulina exógena han sugerido que el control intensivo de la glucemia basal con insulina podría reducir los eventos CV y la mortalidad en personas diabéticas, así como que la insulina podría disminuir el declive de la función pancreática.

El estudio ORIGIN pretende probar si la administración precoz de insulina disminuye eventos CV en personas con riesgo CV alto y disglucemia (DM2, glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa).

### II. LO PROYECTADO.

**A) OBJETIVO:** Evaluar los efectos en la morbilidad y mortalidad CV, en pacientes con alto riesgo CV y disglucemia (DM tipo 2, glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa) de: a) insulina glargina frente a tratamiento estándar; y b) ácidos grasos omega 3 frente a placebo.

**Duración:** Planificada inicialmente para 4 años, aunque antes de terminar el reclutamiento se amplió 10 meses más; es decir 4,83 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 efecto de la insulina glargina frente a tratamiento estándar.

Nivel de significación 5% (2 colas) y potencia 90% para detectar un 13,5% de RRR, esperando un 15% de eventos de la variable principal en 4,5 a 5 años, con lo que se obtiene un tamaño de muestra de 12.620 pacientes. Las diferencias de supervivencia se hicieron mediante análisis de Kaplan Meier, y las diferencias ente ambas curvas de supervivencia se calculan mediante test log-rank. El HR y sus IC 95% se calculan mediante el modelo de regresión de Cox. Se compararon las “**Incidencias de DM2**” con el test estratificado de Cochran-Mantel-

Haenszel<sup>1</sup> de acuerdo a la asignación factorial y a haber tenido un evento CV previo (que se constituye en un estrato adicional), obteniéndose un valor de  $p$  y un OR global, cuya característica es que está calculado teniendo en cuenta el OR de cada estrato y el peso que le corresponde.

RR = RA <sub>i</sub> / RA <sub>c</sub> => RA <sub>i</sub> = RR x RA <sub>c</sub>					
si se espera un RAc/año =	3,00%	durante	5,00	años => que se espera un RAc =	15,00%
y se espera un RR =	0,87				
entonces RA <sub>i</sub> = RA <sub>c</sub> x RR =	12,98%				
<b>CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES</b>					
% RA control	15,00%	qA	0,850		
% RA intervención	12,98%	qB	0,870		
pM (=proporción Media)	0,140	qM	0,860		
Para un error alfa 2 colas	5%	=> z α/2 =	1,960	<b>Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?</b>	
Para un error beta 1 cola	10%	=> zβ =	1,282	925	Nº eventos esperados en el grupo control
Numerador	2,53			800	Nº eventos esperados en el grupo intervención
Denominador	0,00			1.725	Suma de los eventos
n (cada grupo) =	6.166				
2n (total) =	12.332				

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

**1º Criterios de inclusión:** Pacientes ≥50 años, con disglucemia (DM tipo 2 con no más de un hipoglucemiante oral, glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa<sup>2</sup>) y con factores de riesgo CV: historia de IAM, ACV o revascularización, angina, cociente albúmina/creatinina >30mg/g en la primera orina de la mañana; 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:** Uso, indicación para o intolerancia para insulina o ácidos grasos omega-3; no desear abandonar las glitazonas (si es asignado a glargina); hemoglobina glicosilada ≥ 9%; bypass coronario en los 4 años previos al screening (sin intervención por eventos CV); Insuficiencia cardíaca.

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

#### 1º Variables primarias.

- 1) Tiempo hasta el primer evento de [MortCV, IAM o ACV].
- 2) Tiempo hasta el primer evento de [MortCV, IAM, ACV, Revascularización (cardiaca, carotídea o periférica) u Hospitalización por insuficiencia cardiaca].

**2º Variables secundarias.** a) Evento microvascular; b) Mortalidad por cualquier causa; c) Tasa de Incidencia de DM (sin DM de base); d) Cáncer (nuevo o recidiva); e) Hipoglucemia; f) Aumento de peso.

## III. LO CONSEGUIDO.

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

<sup>1</sup> Este test otorga unos pesos a cada estrato. Estos pesos se conocen con el nombre de **pesos de Cochran-Mantel-Haenszel**, debido a que fueron propuestos por Cochran y son idénticos a los pesos que se utilizan en la difundida **prueba de Mantel-Haenszel** para comparar dos proporciones en un diseño estratificado. Con estos pesos se está dando mayor importancia a los estratos que tienen mayor número de pacientes

<sup>2</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).

**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 de insulina glargina (I-G), 6264 pacientes.

**b) Control:** Grupo de tratamiento estándar (TE): 6273 pacientes.

**3º ¿Resultaron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí, salvo el sexo. Resumidamente fueron: Edad 63,4 años, Mujeres 33,2% frente a 36,7% ( $p < 0,001$ ); IAM 35,3%; ACV 13,2%; HTA 79,5%; Fumador 12,4%; Alguna albuminuria 13,4%; Índice brazo-tobillo  $< 0,9$ ; DM previa con ADO 59,3%; DM previa sin medicación 23%; DM nueva 6,1%; Intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada 11,6%; Duración de la DM 5,4 años; MEDICACIONES HIPOGLUCEMIENTES: Metformina 27,4%; Sulfonilureas 29,6%; Otras 2,8%

**4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y para los médicos que hacen el seguimiento?:** No (open label). **¿Y para los médicos evaluadores que asignan los eventos?:** Sí.

## **B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.**

**1º Pauta de tratamientos y cuidados.**

A los participantes asignados al grupo **I-G** se les añadió una inyección cada noche de I-G al tratamiento previo para conseguir el objetivo de glucemia basal  $\leq 95$  mg/dl, los mismos pacientes anotaban dichas cifras y al menos una vez por semana se les ajustaba la dosis de la insulina para conseguir ese objetivo. A los participantes que no habían sido diagnosticados de diabetes en la penúltima visita se les redujo la dosis de I-G en 10 U/día y se retiró la metformina para la última visita.

Los participantes asignados al grupo de **TE** fueron tratados según criterio del investigador y guías locales.

A los participantes de ambos grupos que no habían sido diagnosticados de diabetes y no recibían antidiabéticos orales se les solicitó un TSO (con 75 g) en la última visita para ser realizado 3-4 semanas después. En caso de no tomar ningún fármaco, de haberse retirado al I-G y no haber sido diagnosticados de diabetes, se repetía a las 10-12 semanas.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** Después de la enmienda de ampliación de 10 meses a los 4 años inicialmente protocolizados, hubo de ampliarse 2 años más porque no se observaban los efectos esperados en la intervención con I-G. Finalmente la mediana de seguimiento fue **6,2 años** (IQR 5,8-6,7).

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

**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** no los cita el artículo ni el apéndice suplementario<sup>3</sup>.

2) Las **pérdidas durante el seguimiento** no los cita el artículo ni el apéndice

<sup>3</sup> Supplement to: The ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1203859.

suplementario.

**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:**

Adjuntamos la tabla de resultados al final para verlos con más nitidez.

**2º Efectos adversos:** Están informados en la tabla de resultados.

**3º Variables intermedias y/o de laboratorio:**

1) Glucemia basal: La mediana en el inicio en de 125 y 124 mg/dl respectivamente. En el año 2º descendió a 91 y 119 mg/dl respectivamente. En el grupo de I-G se mantuvo alrededor de 94 mg/dl hasta el final del estudio, no habiendo datos en el grupo de placebo.

2) Las diferencias en variables Hb1Ac y peso corporal se informan en la siguiente tabla.

MÁS VARIABLES INTERMEDIAS	Insulina Glargina	Tratamiento estándar
Hb1Ac en el inicio; Mediana (IQR)	6,4% (5,8-7,2)	6,4% (5,8-7,2)
Hb1Ac a los 6,2 años; Mediana (IQR)	6,2% (5,8-6,8)	6,5% (6,0-7,1)
Diferencia de Medianas	<b>-0,2%</b>	+0,1%
Peso Kg en el inicio	83,3 +- 16,8	83,1 +- 17,3
Diferencia Kg a los 6,2 años	<b>+1,6</b>	-0,5

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

## IV. VALIDEZ DE LA EVIDENCIA Y CONFLICTO DE INTERESES.

### A) 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>No, No</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>No se informan</b>
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? <b>Sí</b>

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. La rebaja de calidad se justifica por: a) medio punto por ser un diseño PROBE, es decir, abierto para pacientes y médicos que hacen el seguimiento; y b) medio punto por no informar de las pérdidas. Ciertamente no informar de las pérdidas se penaliza más de medio punto, pero en este caso están informadas en el artículo que analiza la segunda entrada del 2 x 2 factorial, en concreto el del grupo tratado con ácidos grasos omega-3 frente a placebo, del que sabemos que no se conoció el estado vital en 61 (0,97%) frente a 47 (0,75%) respectivamente ( $p=0,183$ ).

**K) 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):

1) **Angina de nueva aparición**, pues hubo 100/6264 (1,6%) eventos en el grupo de I-G frente a 138/6273 (2,2%) eventos en el grupo de TE; RR 0,73 (0,56-0,94); RAR 0,6% (0,12% a 1,08%); **NNT 166 (92 a 837) en 6,2 años**, que consideramos con una magnitud de efecto baja a muy baja, y no concluyente pues la potencia resultante fue del 69,67%.

### Riesgos añadidos (resultados en salud):

1) **Hipoglucemia grave**, pues hubo 359/6264 (5,73%) eventos en el grupo I-G frente a 113/6273 (1,8%) en el grupo de TE; RR 3,18 (2,58-3,92); AAR 3,93% (3,26% a 4,59%); **NND 25 (22 a 31) en 6,2 años**, que consideramos con una magnitud de efecto alta a moderada, con una potencia resultante del 100%.

2) **Hipoglucemia no grave confirmada**<sup>4</sup>, pues hubo 2614/6264 (41,73%) eventos en el grupo de I-G frente a 904/6273 (14,41%) en el grupo de TE; RR 2,9 (2,71-3,1); AAR 27,32% (2,83% a 28,83%); **NND 4 (3 a 4) en 6,2 años**, que consideramos con una magnitud de efecto alta, con una potencia resultante del 100%.

### No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (resultados en salud):

1) [MortCV, IAM o ACV]; 2) [MortCV, IAM, ACV, Revasc u Hosp por IC]; 3) Resultados microvasculares; 4) Muerte por todas las causas; 5) Muerte por causa CV; 6) IAM fatal y no fatal; 7) ACV fatal y no fatal; 8) Hospitalización por IC; 9) Procedimiento de revascularización; 10) Angina; 11) Angina inestable; 12) Empeoramiento de angina; Amputación de miembro o dedo por isquemia; 13) Hospitalización por cualquier causa CV; 14) Hospitalización por otras causas no CV; 15) Cáncer; 16) Muerte por cáncer.

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

**Para pacientes con disglucemia, mayores de 50 años y con algún factor de riesgo CV**, según resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte en contra** del uso precoz del tratamiento con insulina glargina frente al tratamiento estándar.

### Justificación:

**A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS.** Los resultados en salud arrojan un balance beneficios/riesgos desfavorable. El beneficio obtenido en el descenso de la incidencia de diabetes mellitus con el tratamiento precoz de insulina glargina no compensa el riesgo añadido de hipoglucemias graves y moderadas, sin poder descartar un riesgo añadido de una muerte asociada a hipoglucemia grave. Además el beneficio desaparece a los 100 días de haber suprimido la insulina glargina. También se aprecia un significativo aumento de peso en los pacientes tratados con insulina glargina.

**B) INCONVENIENTES.** Más visitas al médico y más controles y automonitorización de glucemia basal.

**C) COSTES.** Mayores costes.

## VI. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

<sup>4</sup> Esta variable incluyó cualquier episodio sintomático no grave que fue confirmado con  $\leq 54$  mg/dl por automonitorización de la glucemia.

**1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Si.**

**2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Si.**

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

Pacientes con 55 años con disglucemia y factores de riesgo CV.							
ORIGIN; mediana seguimiento 6,2 años	Insulina Glargina	Tratamiento estándar	Calculo por riesgos acumulados				
6,2 años	n=6264	n=6273	RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)	Potencia	Valor de p
<b>VARIABLE PRIMARIA</b>							
[MortCV, IAM o ACV]	1041/6264 (16,62%)	1013/6273 (16,15%)	1,03 (0,95-1,11)	-0,47% (-1,77% a 0,83%)	-213 (121 a -57)	10,58%	0,477
[MortCV, IAM, ACV, Revasc u Hosp por IC]	1792/6264 (28,61%)	1727/6273 (27,53%)	1,04 (0,98-1,1)	-1,08% (-2,65% a 0,5%)	-93 (202 a -38)	26,82%	0,180
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>							
Resultados microvasculares	1323/6264 (21,12%)	1363/6273 (21,73%)	0,97 (0,91-1,04)	0,61% (-0,83% a 2,04%)	165 (49 a -121)	12,89%	0,407
Muerte por todas las causas	951/6264 (15,18%)	965/6273 (15,38%)	0,99 (0,91-1,07)	0,2% (-1,06% a 1,46%)	497 (68 a -94)	4,98%	0,754
<b>OTRAS VARIABLES</b>							
IAM fatal y no fatal	336/6264 (5,36%)	326/6273 (5,2%)	1,03 (0,89-1,2)	-0,17% (-0,95% a 0,62%)	-598 (162 a -105)	6,16%	0,676
ACV fatal y no fatal	331/6264 (5,28%)	319/6273 (5,09%)	1,04 (0,89-1,21)	-0,2% (-0,98% a 0,58%)	-503 (173 a -102)	7,24%	0,616
Muerte por causa CV	580/6264 (9,26%)	576/6273 (9,18%)	1,01 (0,9-1,13)	-0,08% (-1,09% a 0,94%)	-1298 (107 a -92)	3,51%	0,881
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	310/6264 (4,95%)	343/6273 (5,47%)	0,91 (0,78-1,05)	0,52% (-0,26% a 1,3%)	193 (77 a -383)	25,69%	0,191
Procedimiento de revascularización	908/6264 (14,5%)	860/6273 (13,71%)	1,06 (0,97-1,15)	-0,79% (-2% a 0,43%)	-127 (231 a -50)	24,32%	0,206
Angina	709/6264 (11,32%)	743/6273 (11,84%)	0,96 (0,87-1,05)	0,53% (-0,6% a 1,65%)	190 (61 a -168)	14,91%	0,358
Angina Inestable	238/6264 (3,8%)	261/6273 (4,16%)	0,91 (0,77-1,08)	0,36% (-0,33% a 1,05%)	277 (96 a -307)	17,72%	0,301
Angina de nueva aparición	100/6264 (1,6%)	138/6273 (2,2%)	0,73 (0,56-0,94)	0,6% (0,12% a 1,08%)	166 (92 a 837)	69,67%	0,013
Empeoramiento de angina	455/6264 (7,26%)	446/6273 (7,11%)	1,02 (0,9-1,16)	-0,15% (-1,06% a 0,75%)	-650 (133 a -94)	5,19%	0,739
Amputación miembro o dedo por isquemia	47/6264 (0,75%)	53/6273 (0,84%)	0,89 (0,6-1,31)	0,09% (-0,22% a 0,41%)	1057 (244 a -447)	8,61%	0,552
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%	0,441
Hospitalización otras causas no CV	2081/6264 (33,22%)	2071/6273 (33,01%)	1,01 (0,96-1,06)	-0,21% (-1,85% a 1,44%)	-483 (69 a -54)	4,33%	0,805
Cáncer	476/6264 (7,6%)	477/6273 (7,6%)	1 (0,88-1,13)	0,01% (-0,92% a 0,93%)	19845 (107 a -108)	2,56%	0,992
Muerte por cáncer	189/6264 (3,02%)	201/6273 (3,2%)	0,94 (0,77-1,14)	0,19% (-0,42% a 0,8%)	535 (126 a -236)	8,73%	0,547
<b>VARIABLES DE SEGURIDAD</b>							
Hipoglucemia grave	359/6264 (5,73%)	113/6273 (1,8%)	3,18 (2,58-3,92)	-3,93% (-3,26% a -4,59%)	-25 (-22 a -31)	100%	0,000
Hipoglucemia no grave confirmada (*)	2614/6264 (41,73%)	904/6273 (14,41%)	2,9 (2,71-3,1)	-27,32% (-2,83% a -28,83%)	-4 (-3 a -4)	100%	0,000
Hipoglucemia no grave sin confirmar	3575/6264 (57,07%)	1580/6273 (25,19%)	2,27 (2,16-2,38)	-31,88% (-30,27% a -33,53%)	-3 (-3 a -3)	100%	0,000
ACV: accidente cerebrovascular, IC: insuficiencia cardíaca, CV: cardiovascular; Mort: mortalidad; IAM: infarto agudo de miocardio; Hosp: hospitalización							
(*) Esta variable incluyó cualquier episodio sintomático no grave que fue confirmado con $\leq 54$ mg/dl por automonitorización de la glucemia.							