

RESUMEN GRADE DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA:

Eventos cardiovasculares y muertes en pacientes diabéticos tipo 2 con un tratamiento hipoglucemiante intensivo hipoglucemiante frente al convencional, desde una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos.

Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009 May 23;373(9677):1765-72.

Abreviaturas: **ACV:** accidente cerebrovascular; **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efectos adversos; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **OR:** odds ratio; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **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: Los intervalos los calculamos para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Las calculadoras están disponibles en: <http://evalmed.es/2020/04/18/11-metaanalisis/>

I. INTRODUCCIÓN.

Según informan los autores, la disminución de eventos macrovasculares en pacientes DM2 sometidos a control intensivo de glucemia no ha podido ser demostrada por los ECA individuales, lo cual podría ser debido a que sus tamaños muestrales no alcanzan la potencia suficiente para establecer la diferencia de efectos respecto al control convencional. Una revisión sistemática con metaanálisis puede aclarar esa duda.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Investigar, mediante una revisión sistemática de varios ECAs (y síntesis posterior de los resultados con la técnica del metaanálisis), si, en pacientes con DM2, el tratamiento intensivo de la glucemia frente al tratamiento convencional, reduce: **1)** los eventos macrovasculares [a) IAM no fatal; b) enfermedad coronaria (IAM fatal y no fatal); y c) ACV fatal y no fatal; y **2)** la Mortalidad por todas las causas.

Duración de los estudios: Los investigadores deberían haberse planteado la pregunta para un margen en el tiempo de seguimiento, pues sin el tiempo en realidad la pregunta no está terminada, no es clara ni precisa (ver en nuestra tabla PICO la diferencia entre los tiempos de seguimiento de los estudios evaluados y los porcentajes de eventos /año).

B) TIPO DE ESTUDIO: Revisión sistemática con 5 ECA, con **metaanálisis de efectos aleatorios**. Medida de asociación OR (aunque nosotros lo presentamos en RR por ser más fácil de interpretar).

C) ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA, SELECCIÓN E INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS QUE DEFINAN CLARAMENTE LOS PACIENTES, LA INTERVENCIÓN, LA COMPARACIÓN Y LOS RESULTADOS.

1º Elegibles: Se buscó en Medline, Cochrane Central y EmBase, por artículos **en inglés** desde enero-1970 a enero-2009, con términos relacionados con diabetes y resultados vasculares (ejemplo, "enfermedades cardiovasculares", "diabetes mellitus", "glucosa" y "Hb1Ac"). Se restringió a ECAs, lo que proporcionó 2.439 artículos desde: a) títulos; b) abstracts; c) texto completo; o combinación de a, b y c. Se complementó con una búsqueda electrónica de listados de artículos relevantes, incluyendo metaanálisis, revisiones y discusiones con expertos.

2º Criterios de inclusión:

1) Asignación aleatorizada de los pacientes con DM2 a control intensivo de glucemia frente a convencional, con significativa diferencia de control glucémico (medido por Hb1Ac) entre los grupos de pacientes durante el seguimiento.

2) Resultados medidos con la variable primaria, basada en eventos cardiovasculares, y completa información acerca de los efectos estimados o provisión de información para permitir el cálculo de la estimación del efecto de: a) IAM no fatal; b) enfermedad coronaria (IAM fatal y no fatal); c) ACV fatal y no fatal; y d) mortalidad por cualquier causa.

3) Que sean sólo de individuos estables, excluyendo estudios en salas de hospitalización de agudos.

Según los autores, cumplieron los criterios de inclusión 16 artículos de 11 ECA.

3º Exclusiones de estudios y motivos: Seis de los once ECA se excluyeron: **a)** el ADOPT y el RECORD no evaluaron resultados cardiovasculares en la variable primaria, y RECORD sólo tuvo datos intermedios para algunos de los resultados sin proveer los cambios de Hb1Ac durante el seguimiento; **b)** el DRAM fue llevado a cabo en individuos con la tolerancia a la glucosa alterada; **c)** el UGDP incluyó pacientes con diabetes y tolerancia a la glucosa alterada, y además no proporcionó información separada del grupo de diabetes ni los efectos estudiados de los resultados de interés en cada grupo; **d)** el STENO 2 analizó varias intervenciones y por tanto no evaluó el control intensivo de la glucemia con el convencional; además informó una variable principal compuesta de eventos cardiovasculares, incluyendo enfermedad vascular periférica y angina, en lugar de variables individuales de interés (además los eventos incluidos en la variable primaria de este estudio no estaban claramente adjudicados).

4º Estudios finalmente incluidos: Los investigadores finalmente incluyeron 5 ensayos clínicos provenientes de 5 estudios.

Para facilitar nuestra evaluación, localizamos esos 5 artículos originales, con los que elaboramos:

- 1) una tabla **PICO (suplemento 1)**, que contiene las características sociodemográficas y clínicas en el inicio o baseline de los pacientes de cada estudio ("P"), las intervenciones ("I"), los comparadores ("C"), y los resultados obtenidos de cada estudio individual ("O", outcomes).
- 2) una tabla con la estimación de la **validez** de los todos los resultados obtenidos en todos los estudios individuales (**suplemento 2**).

5º ¿Pueden faltar estudios?: Sin que neguemos la posibilidad de utilizar algunas técnicas artesanales (*techné*) en algunos casos particulares para inducir la posible existencia de estudios que no se han publicado (sesgo de comunicación o publicación), o no se han encontrado con el algoritmo de búsqueda (sesgo de selección), negamos la generalización de tal inducción ni siquiera como técnica artesanal. Toda técnica artesanal en su límite de excelencia sólo puede construir verdades beta-2 personales. Las verdades beta-2 ni siquiera se pueden conceptualizar (esencializar), formalizar (en el sentido de conceptualizarlas en una fórmula), es decir que no pueden hacer el *regressus* desde el mundo material fenoménico al mundo de las formas (para conceptualizarse mediante algún tipo de fórmula), lo cual ya de entrada imposibilita hacer posteriormente el necesario *progressus* desde el mundo de las formas al mundo material fenoménico, como hacen las verdades alfa, que pueden alcanzar en su límite de excelencia las ciencias naturales¹.

Sí afirmamos, en cambio, la utilidad del cálculo del intervalo de predicción, que formalmente nos da una idea de los límites del intervalo en torno a la estimación puntual, que serían los matemáticamente más creíbles al aplicar la "varianza total observada" [τ^2 (varianza inter-estudios) + s^2 (varianzas intra-estudios)] sobre la *t* de Student teórica que corresponde al número de estudios incluidos en el metanaanálisis. Tal intervalo nos ofrece una estimación más creíble del efecto, es decir con menos incertidumbre que el intervalo de confianza que se haya obtenido para el resultado sintético, el cual puede considerarse como el resultado de una

¹ 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/>

muestra tomada al azar de una población universo, que puede estar afectada por un error aleatorio de muestreo.

C) ASIGNACIÓN DE LOS PACIENTES A LOS GRUPOS EN LOS ESTUDIOS EVALUADOS.

1º ¿Aleatorización de los estudios evaluados?: Todos eran estudios aleatorizados.

2º ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento en los estudios evaluados?: Únicamente se mantuvo en el PROactive. En los otros no (UKPDS, ADVANCE, VADT y ACCORD) porque eran abiertos.

3º ¿Fueron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos de los estudios evaluados?: En la tabla PICO se observan diferencias (tiempo desde el diagnóstico, % varones, % enfermedad CV) que pueden afectar a la generalización del resultado del metaanálisis (posible heterogeneidad clínica).

Esto no quiere decir que el metaanálisis no deba comenzarse, porque caben análisis de subgrupos (por ejemplo, de nuevo diagnóstico y de antiguo diagnóstico) que salven la heterogeneidad clínica.

C) GRUPO DE INTERVENCIÓN Y DE CONTROL DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA PROCEDENTES DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.

1º Grupo A de intervención de la Revisión Sistemática: 17.267 pacientes control intensivo de la glucemia.

2º Grupo B de control de la Revisión Sistemática: 15.773 pacientes control convencional de la glucosa.

Comentarios:

1) Estimamos que el PROactive no cumple los criterios de inclusión porque no estudia control intensivo de la glucosa (perseguir una Hb1Ac <6,5%) frente a control convencional, pues el target de Hb1Ac en ambos era el mismo, ya que la única diferencia que se pretendió fue el efecto de la pioglitazona y el de placebo, y en ambos brazos los investigadores fueron alentados para perseguir una Hb1Ac <6,5%.

2) El UKPDS utilizó 411 pacientes del grupo de control dos veces. El UKPDS tiene para todo el grupo de control 1.138 pacientes. En el UKPDS-33, los **2.729 pacientes** del grupo de intervención se enfrentan a los **1.138 pacientes** del grupo de control. En el UKPDS-34A, los **342 pacientes obesos** del grupo de intervención se enfrentan a **411 pacientes obesos del grupo de control**, pero estos 411 son un subgrupo de obesos de los 1.138 pacientes del grupo de control anterior. Por esa razón, hubo 4.209 individuos totales, distribuidos en 3.071 individuos en el grupo de control intensivo (2.729 del UKPDS y 334 del UKPDS 34A) y 1.138 en el grupo de control convencional. El metaanálisis debe modificarse de modo que no se dupliquen las incidencias de los 411 individuos duplicados por Ray.

3) Si a los 17.267 / 15.773 de Ray restamos 2.505 / 2633 del PROactive y los 0 / 411 del UKPDS, los evaluables serían 14.662 / 12.729 pacientes.

F) PAUTA DE TRATAMIENTOS DE LOS ESTUDIOS EVALUADOS.

	UKPDS	PROactive	ADVANCE	VADT	ACCORD
Intensivo	Sulfonilurea, insulina o metformina. Objetivo Glucemia en ayunas <108 mg/dl	15-45 mg de pioglitazona oral más la medicación actual	30-120 mg de gliclazida oral de liberación modificada, con o sin metformina, glitazona, glinida, acarbosa o insulina. Concentración objetivo de HbA1c ≤6,5%	Dosis máxima de metformina, ya sea con rosiglitazona (IMC >27) o glimepirida y rosiglitazona (IMC <27).	Tratamiento con metformina, sulfonilurea, glinida, glitazonas, acarbosa, insulina o una combinación de estos. Concentración objetivo de HbA1c <6 %
Convencional	Dieta estándar estándar. Glucemia en ayunas objetivo <270 mg/dl	Medicación actual	Tratamiento estándar según la guía local.	Media dosis de tratamientos intensivos.	Tratamiento estándar. Concentración objetivo de HbA1c 7-7,9%

G) VARIABLES DE MEDIDAS DE RESULTADO BUSCADAS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

1º Variables primarias de la Revisión Sistemática: 1) IAM no fatal; 2) Enfermedad coronaria (IAM fatal y no fatal); 3) ACV fatal y no fatal; y 4) mortalidad por todas las causas.

2º Variables secundarias de la Revisión Sistemática: 1) Efectos adversos: a) hipoglucemias; b) hipoglucemias graves; y c) cambio de peso corporal.

Comentarios: Tiene contabilizados todos los “IAM fatales” para construir la variable “Enfermedad coronaria” y sin embargo no los toma como variable de interés. Ante esta anomalía, nosotros hemos introducido esta variable para estimar si las dos variables individuales que forman la variable “Enfermedad coronaria” son significativas.

III. LO CONSEGUIDO.

A) RESULTADOS.

1º Los resultados extraídos de los estudios evaluados, ¿fueron recolectados y asignados por dos o más investigadores de la Revisión Sistemática independientemente? ¿Cómo resolvieron las discrepancias? ¿Los estudios originales estaban cegados para los investigadores de la Revisión Sistemática?: Se recolectaron por dos investigadores y las discrepancias las adjudicó un tercero. El artículo no cita si el grado de concordancia entre los dos investigadores. El artículo tampoco indica si las revistas donde se publicaron los estudios originales estaban cegadas para los investigadores de la Revisión Sistemática.

2º Magnitud y precisión de los resultados de las variables de la Revisión Sistemática: En las **tablas M-nnt 1-6** y **tabla nnt-1-6** los evaluadores mostramos todos los resultados con nitidez.

1. Beneficios (riesgos evitados)

1) No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: a) **Mortalidad por todas las causas**; b) **ACV totales**; c) **IAM fatal**.

2) Se encuentran diferencias estadísticamente significativas a favor de la intervención en:

a) **IAM no fatal:** con una heterogeneidad $I^2=0\%$, se obtuvo un RR 0,84 (0,76-0,93); **NNT 125 (83 a 285) en 5 años.**

b) **“Enfermedad coronaria (IAM fatal + no fatal)”:** con una heterogeneidad $I^2=0\%$, se obtuvo un RR 0,85 (0,79-0,92), que parece ser debido a los IAM no fatales, porque los IAM fatales son no significativos.

2. Riesgos añadidos

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en contra de la intervención en:

a) **Hipoglucemia grave** (que requiere asistencia médica): Con una heterogeneidad $I^2=76\%$ (muy alta) se obtuvo RR 2,23 (1,72-2,89), **NND 30 (19 a 51) en 5 años.** Sin embargo, el $I^2=76\%$ (muy alta) nos indica que la considerable heterogeneidad entre los estudios es muy improbable que sea debida al azar.

En este caso, se considera más adecuado detallar cada uno de los estudios individualmente: a) **ACCORD 2008**, RR 3,00 (2,55-3,54, **NND 14 (13 a 17)** en 3,8 años; b) **ADVANCE 2008**, RR 1,85 (1,42-2,42), **NND 81 (57 a 143)** en 5 años; c) **PROactive 205**, RR 1,75 (0,83-3,66), **NNT -321 (-137 a 739)** en 2,8 años; d) **UKPDS 1998**, RR 1,90 (1,56-2,33), **NND 15 (12 a 21)** en 10 años; y e) **VADT 2009**, RR 2,59 (1,69-3,97), **NND 20 (14 a 36)** en 5,6 años.

b) **Hipoglucemias (que requieren cualquier forma de asistencia): 38,1% vs 28,6%**

c) **Cambio en el peso corporal:** +2,5 Kg respecto al control convencional.

6º ¿Se hizo algún análisis de sensibilidad de la Revisión Sistemática?: Los autores dicen que sí, refiriéndose a que compararon los OR con los RR, viendo que las magnitudes eran similares, lo cual es una tautología porque es el mismo número expresado en dos marcos distintos, pero esto no es un análisis de sensibilidad.

Nosotros hemos practicado un análisis de sensibilidad. Tras eliminar de la revisión primero el UKPDS, y a continuación el PROactive, se mantiene el beneficio en la variable “IAM no fatal” (así como de “Enfermedad coronaria”).

B) FINANCIACIÓN DE LA REVISIÓN Y CONFLICTOS DE INTERESES: Ninguna entidad financió los fondos para la realización de este estudio.

Conflictos de intereses: Ray y Sattar declaran haber recibido honorarios de industrias farmacéuticas. Los demás declaran no tener conflictos de intereses financieros con industrias.

Ray, en opinión de Montaña (que ha hecho una búsqueda del perfil comunicativo de Ray), tiene un conflicto de interés “de posición”, porque ya era un firme defensor de la medicalización intensiva del diabético.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

1º ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?

Las características en el inicio son heterogéneas (hay pacientes DM2 desde recién diagnosticados a 9 años de enfermedad). No sé a qué pacientes míos se puede aplicar, porque no se ha hecho análisis de subgrupos DM2 nuevos y DM2 antiguos, o por la edad, o por los factores pronósticos, basados en la edad y otros factores de riesgo cardiovascular.

Los investigadores, entre las limitaciones del estudio, citan que no hay datos crudos de pacientes individuales disponibles para analizar los efectos del control glucémico intensivo en varios subgrupos de pacientes (por ejemplo, por edad, hombres frente mujeres, duración de la diabetes, Hb1Ac de partida, prevalencia de enfermedad cardiovascular en el inicio, comorbilidad). Estos subgrupos nos hubieran podido ayudar a ver si su perfil es aplicable a “mis pacientes”.

Es difícil pasar a la decisión compartida con “mis pacientes”, incorporando los valores y preferencias, porque sin análisis de subgrupos, no hay un buen firme del que partir.

Richard Lehman dice que este metaanálisis viene a oscurecer lo que ya sabíamos. Este metaanálisis mezcla viejos con nuevos DM2 (y además no lo resuelve mediante un análisis de subgrupos).

El metaanálisis con los ECAs está afectado de heterogeneidad CLÍNICA.

2º ¿Se consideraron todos los resultados de importancia para los pacientes?: Sí les importan, porque contiene los efectos beneficiosos, pero también contiene los efectos adversos que les interesan a los pacientes de mi ámbito profesional.

3º ¿Son creíbles los resultados de subgrupos postulados?: Ray y col sólo practicaron un análisis de subgrupos: subgrupo de pioglitazona (ACCORD y PROactive) frente a subgrupo sin pioglitazona (UKPDS, ADVANCE y VADT) que mostró una asociación significativa entre insuficiencia cardíaca y pioglitazona.

4º ¿Cuál es la calidad global de la evidencia para los resultados clave que estoy estudiando?: Los autores no la estudian. Por eso nosotros hemos estimado la validez GRADE de cada uno de los resultados sintéticos, como puede observarse en las **tablas 1 a 6**.

5º ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: Estimamos que no para una mayoría de los pacientes.

Suplemento 1: Tabla PICO que contiene las características sociodemográficas y clínicas en el inicio o baseline de los pacientes de cada estudio ("P"), las intervenciones ("I"), los comparadores ("C"), y los resultados obtenidos de cada estudio individual ("O").

Ensayo clínico		ACCORD 2008, 3,8y	ADVANCE 2008, 5y	PROactive 2005, 2,8y	UKPDS 1998, 10y	VADT 2009, 5,6y
P (población)	Nº participantes (Int / Conv)	5128 / 5123	5571 / 5569	2605 / 2633	3071 / 1549	892 / 899
	% (DE) de varones	6299 (61%)	6407 (58%)	3463 (66%)	2709 (59%)	1739 (97%)
	Edad (años), media	62 (7)	66 (6)	62 (8)	53 (9)	60 (9)
	Duración de la diabetes, media años (DE)	10 (DE no informada)	8 (6,3)	9,5 (7)	recién diagnosticados	11,5 (7,5)
	% con enfermedad CV previa	35%	32%	100%	no informado	40%
	% de fumadores actuales	14%	14%	14%	30%	17%
	Presión sistólica, media mm Hg (DE)	136 (17)	145 (22)	143 (18)	136 (20)	132 (17)
	HbA1c, % (DE)	8,3% (1,1)	7,5% (1,6)	7,9% (1,1)	7,1% (1,5)	9,4% (2,0)
	IMC, media kg/m ² (DE)	32 (6)	28 (5)	31 (5)	28 (5)	31 (4)
CoL-LDL, media mg/dl (DE)	105 (34)	121 (40)	112 (29)	137 (39)	108 (32)	
I	Intervención (I): Tto hipoglucemiante intensivo para reducir Hb1Ac ó Gluc	Hb1Ac <6%	Hb1Ac <6,5%	Hb1Ac <6,5%	Glucemia en ayunas <108 mg/dl	Hb1Ac <6%
C	Control (I): Tto hipoglucemiante convencional para reducir Hb1Ac ó Glucem	Hb1Ac <7-7,9%	Hb1Ac según guías locales usuales	Hb1Ac <6,5%	Glucemia en ayunas <270 mg/dl	Hb1Ac <7,5%-9%]
O (outcomes: resultados) al final del estudio	Media o mediana seguimiento (años)	3,8	5	2,8	10	5,6
	Hb1Ac alcanzada	6,4% vs 7,5%	6,5% vs 7,3%	7,8% vs 7,9%	7% vs 7,9%	6,9% vs 8,4%
	Mortalidad por cualquier causa	257 / 5128 vs 203 / 5123	498 / 5571 vs 533 / 5569	177 / 2605 vs 186 / 2633	539 / 3071 vs 302 / 1549	102 / 892 vs 95 / 899
	Infarto de miocardio fatal	19 / 5128 vs 13 / 5123	157 / 5571 vs 181 / 5569	45 / 2605 vs 58 / 2633	205 / 3071 / vs 1549	13 / 892 / vs 12 / 899
	Infarto de miocardio no fatal	186 / 5128 vs 255 / 5123	153 / 5571 vs 156 / 5569	119 / 2605 vs 144 / 2633	221 / 3071 vs 141 / 1549	64 / 892 vs 78 / 899
	Enfermedad coronaria	205 / 5128 vs 248 / 5123	310 / 5571 vs 337 / 5569	164 / 2605 vs 202 / 2633	426 / 3071 vs 259 / 1549	77 / 892 vs 90 / 899
	ACV totales	76 / 5128 vs 72 / 5123	238 / 5571 vs 246 / 5569	86 / 2605 vs 107 / 2633	160 / 3071 vs 78 / 1549	28 / 892 vs 36 / 899
Hipoglucemia grave	538 / 5128 vs 179 / 5123	150 / 5571 vs 81 / 5569	19 / 2605 vs 11 / 2633	419 / 3071 vs 111 / 1549	72 / 892 vs 28 / 899	

Abreviaturas: PICO: Población, Intervención, Comparador o Control, Outcomes o Resultados; ACV: accidente cerebrovascular; Conv: tratamiento hipoglucemiante convencional; DE: desviación estándar; DM2: diabetes tipo 2; Glucem: glucemia en ayunas; Hb1Ac: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; Int: tratamiento hipoglucemiante intensivo; Tto: tratamiento

Suplemento 2: Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.

Ensayo clínico	ACCORD 2008, 3,8y	ADVANCE 2008, 5y	PROactive 2005, 2,8y	UKPDS 1998, 10y	VADT 2009, 5,6y
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?:	sí	sí	sí	sí	sí
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	sí, doble 2 x 2 factorial	sí, 2 x 2 factorial	sí	sí	sí, estratificado por 3 factores
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	sí	sí	sí	sí	sí
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	sí	sí	sí	sí	sí
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:	no, no	no, no	no, no	sí, sí	no, no
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	sí	sí	sí	sí	sí
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	no (se detiene a los 3,5 años)	sí	sí	sí	sí
¿Se tienen en cuenta los abandonos para análisis de sensibilidad? ¿Y las pérdidas?:	sí, sí	sí, sí	no informa	sí, sí	no informa
% de abandonos y pérdidas	2,1% vs 2,0%	0,13% vs 0,18%	16,4% vs 16,7%	4,40% vs 3,9%	6,5% vs 5,3%
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	informa por ITT	sí al informar que es un diseño PROBE	ITT	no informan	informa por ITT
Conflictos de intereses:	Ind Fca abundantemente	Ind Fca abundantemente	Ind Fca abundantemente	no informan	Ind Fca abundantemente
Financiación:	National Heart, Lung, and Blood Institute	Lab Servier y National Health and Medical Research Council of Australia	Lab Lilly	UK Medical Research Council y 7 IndFcas	Veterans Affairs y 6 IndFcas
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA	Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Alta-Moderada

Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos

Los eventos analizados para esta revisión, ¿fueron buscados como variable primaria o secundaria, o encontrados como efecto adverso?	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª
Mortalidad por cualquier causa	Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Alta-Moderada
Infarto de miocardio fatal	Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Alta-Moderada
Infarto de miocardio no fatal	Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Alta-Moderada
Enfermedad coronaria	Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Alta-Moderada
ACV totales	Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Alta-Moderada
Hipoglucemia grave	Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Alta-Moderada

Tabla 1: Mortalidad por todas las causas

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	ACCORD 2008, 3,8y	ECA		3,8	257 / 5128	1,32%	203 / 5123	1,0%	62	19,3%	1,26 (1,06-1,51)	-1,05% (-1,85% a -0,24%)	-95 (-411 a -54)	Moderada
	ADVANCE 2008, 5y	ECA		5,0	498 / 5571	1,79%	533 / 5569	1,91%	66	25,6%	0,93 (0,83-1,05)	0,63% (-0,45% a 1,71%)	158 (59 a -224)	Alta-Moderada
	PROactive 2005, 2,8y	ECA		2,8	177 / 2605	2,43%	186 / 2633	2,52%	62	17,6%	0,96 (0,79-1,17)	0,27% (-1,11% a 1,65%)	371 (61 a -90)	Alta-Moderada
	UKPDS 1998, 10y	ECA		10,0	539 / 3071	1,76%	302 / 1549	1,95%	53	24,5%	0,90 (0,79-1,02)	1,95% (-0,48% a 4,29%)	51 (23 a -207)	Moderada
	VADT 2009, 5,6y	ECA		5,6	102 / 892	2,04%	95 / 899	1,89%	60	13,0%	1,08 (0,83-1,41)	-0,87% (-3,78% a 2,05%)	-115 (49 a -26)	Alta-Moderada
Total estudios:	5		$I^2 = 63%$	5,0	1573 / 17267	1,74%	1319 / 15773	1,75%	62,0	100,0%	1,01 (0,89-1,13)			Alta-Moderada

I^2 de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción:

Moderada

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios						% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	1,75%	de eventos/año en el control, para una edad media de	62,0	años de edad	1,77%	1,75%	1,01 (0,89-1,13)	-0,02% (-0,23% a 0,19%)	-5702 (518 a -439)	por año
	Aplicando al	8,79%	de eventos estimados en el control en	5,0	años de seguimiento	8,88%	8,79%	1,01 (0,89-1,13)	-0,09% (-1,14% a 0,97%)	-1138 (103 a -88)	en 5 años

Intervalo de predicción al 95%:		1,01 (0,70-1,44)
En años	5,0	5,0
	Intensivo	convencional
Pob MA /1000	89	88
		Ambos
		88

Tabla 2: IAM fatal

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	ACCORD 2008, 3,8y	ECA		3,8	19 / 5128	0,10%	13 / 5123	0,1%	62	3,7%	1,46 (0,72-2,95)	-0,12% (-0,34% a 0,12%)	-856 (862 a -294)	Moderada
	ADVANCE 2008, 5y	ECA		5,0	157 / 5571	0,56%	181 / 5569	0,65%	66	41,8%	0,87 (0,7-1,07)	0,43% (-0,21% a 1,07%)	231 (93 a -477)	Alta-Moderada
	PROactive 2005, 2,8y	ECA		2,8	45 / 2605	0,62%	58 / 2633	0,79%	62	12,5%	0,78 (0,53-1,15)	0,48% (-0,29% a 1,23%)	210 (81 a -341)	Alta-Moderada
	UKPDS 1998, 10y	ECA		10,0	205 / 3071	0,67%	118 / 1549	0,76%	53	38,9%	0,88 (0,7-1,09)	0,94% (-0,71% a 2,48%)	106 (40 a -141)	Moderada
	VADT 2009, 5,6y	ECA		5,6	13 / 892	0,26%	12 / 899	0,24%	60	3,1%	1,09 (0,5-2,38)	-0,12% (-1,28% a 1,05%)	-816 (96 a -78)	Alta-Moderada
Total estudios:	5		I² = 0%	5,0	439 / 17267	0,49%	382 / 15773	0,51%	62,0	100,0%	0,88 (0,77-1,01)			Alta-Moderada

I² de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción:

Moderada

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios					% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al	0,51%	de eventos/año en el control, para una edad media de	62,0	años de edad	0,45%	0,51%	0,88 (0,77-1,01)	0,06% (-0,01% a 0,12%)	1641 (856 a -19688)	por año
	Aplicando al	2,54%	de eventos estimados en el control en	5,0	años de seguimiento	2,24%	2,54%	0,88 (0,77-1,01)	0,31% (-0,03% a 0,59%)	327 (171 a -3929)	en 5 años

Intervalo de predicción al 95%: 0,88 (0,71-1,10)

En años	5,0	5,0	Ambos
Pob MA /1000	23	26	24

Tabla 3: IAM no fatal

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
8	ACCORD 2008, 3,8y	ECA		3,8	186 / 5128	0,95%	235 / 5123	1,2%	62	27,9%	0,79 (0,65-0,95)	0,96% (0,19% a 1,73%)	104 (58 a 535)	Moderada
	ADVANCE 2008, 5y	ECA		5,0	153 / 5571	0,55%	156 / 5569	0,56%	66	20,5%	0,98 (0,79-1,22)	0,05% (-0,56% a 0,67%)	1823 (150 a -179)	Alta-Moderada
	PROactive 2005, 2,8y	ECA		2,8	119 / 2605	1,63%	144 / 2633	1,95%	62	17,7%	0,84 (0,66-1,06)	0,9% (-0,29% a 2,09%)	111 (48 a -345)	Alta-Moderada
	UKPDS 1998, 10y	ECA		10,0	221 / 3071	0,72%	141 / 1549	0,91%	53	24,2%	0,79 (0,65-0,97)	1,91% (0,15% a 3,55%)	52 (28 a 686)	Moderada
	VADT 2009, 5,6y	ECA		5,6	64 / 892	1,28%	78 / 899	1,55%	60	9,8%	0,83 (0,6-1,14)	1,5% (-1,02% a 4,02%)	67 (25 a -98)	Alta-Moderada
Total estudios:	5		$I^2 = 0\%$	5,0	743 / 17267	0,82%	754 / 15773	1,00%	62,0	100,0%	0,84 (0,76-0,93)			Alta-Moderada

I^2 de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

No hay rebaja por su intervalo de predicción:

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios						% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	1,00%	de eventos/año en el control, para una edad media de	62,0	años de edad	0,84%	1%	0,84 (0,76-0,93)	0,16% (0,07% a 0,24%)	623 (416 a 1425)	por año
	Aplicando al	5,02%	de eventos estimados en el control en	5,0	años de seguimiento	4,22%	5,02%	0,84 (0,76-0,93)	0,8% (0,35% a 1,21%)	124 (83 a 284)	en 5 años

Intervalo de predicción al 95%:			0,84 (0,71-0,99)
En años	5,0	5,0	
	Intensivo	convencional	Ambos
Pob MA /1000	42	50	46

Tabla 4: EnfCor (IAM fatal+No fatal)

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	ACCORD 2008, 3,8y	ECA		3,8	205 / 5128	1,05%	248 / 5123	1,3%	62	18,8%	0,83 (0,69,-0,99)	0,84% (0,04% a 1,64%)	119 (61 a 2310)	Moderada
	ADVANCE 2008, 5y	ECA		5,0	310 / 5571	1,11%	337 / 5569	1,21%	66	27,5%	0,92 (0,79-1,07)	0,49% (-0,38% a 1,36%)	205 (74 a -260)	Alta-Moderada
	PROactive 2005, 2,8y	ECA		2,8	164 / 2605	2,25%	202 / 2633	2,74%	62	15,6%	0,82 (0,67-1,00)	1,38% (-0,01% a 2,76%)	73 (36 a -10007)	Alta-Moderada
	UKPDS 1998, 10y	ECA		10,0	426 / 3071	1,39%	259 / 1549	1,67%	53	30,7%	0,83 (0,72-0,96)	2,85% (0,58% a 5,03%)	35 (20 a 173)	Moderada
	VADT 2009, 5,6y	ECA		5,6	77 / 892	1,54%	90 / 899	1,79%	60	7,3%	0,86 (0,65, 1,15)	1,38% (-1,33% a 4,08%)	73 (24 a -75)	Alta-Moderada
Total estudios:	5		$I^2 = 0\%$	5,0	1182 / 17267	1,31%	1136 / 15773	1,51%	62,0	100,0%	0,85 (0,79-0,92)			Alta-Moderada

I^2 de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

No hay rebaja por su intervalo de predicción:

Alta-Moderada

Alta-Moderada

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios					% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al	1,51%	de eventos/año en el control, para una edad media de	62,0	años de edad	1,28%	1,51%	0,85 (0,79-0,92)	0,23% (0,12% a 0,32%)	441 (315 a 828)	por año
	Aplicando al	7,57%	de eventos estimados en el control en	5,0	años de seguimiento	6,43%	7,57%	0,85 (0,79-0,92)	1,14% (0,61% a 1,59%)	88 (63 a 165)	en 5 años

Intervalo de predicción al 95%: 0,85 (0,75-0,97)		
En años	5,0	5,0
	Intensivo	convencional
Pob MA /1000	64	76

Tabla 5: ACV totales														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	ACCORD 2008, 3,8y	ECA		3,8	76 / 5128	0,39%	72 / 5123	0,4%	62	13,2%	1.05 (0.77, 1.45)	-0,08% (-0,54% a 0,39%)	-1305 (256 a -184)	Moderada
	ADVANCE 2008, 5y	ECA		5,0	238 / 5571	0,85%	246 / 5569	0,88%	66	44,4%	0.97 (0.81, 1.15)	0,15% (-0,61% a 0,9%)	689 (111 a -163)	Alta-Moderada
	PROactive 2005, 2,8y	ECA		2,8	86 / 2605	1,18%	107 / 2633	1,45%	62	17,4%	0.81 (0.61, 1.07)	0,76% (-0,27% a 1,79%)	131 (56 a -372)	Alta-Moderada
	UKPDS 1998, 10y	ECA		10,0	160 / 3071	0,52%	78 / 1549	0,50%	53	19,4%	1.03 (0.79, 1.35)	-0,17% (-1,58% a 1,12%)	-573 (89 a -63)	Moderada
	VADT 2009, 5,6y	ECA		5,6	28 / 892	0,56%	36 / 899	0,72%	60	5,7%	0.78 (0.48, 1.27)	0,87% (-0,91% a 2,61%)	116 (38 a -110)	Alta-Moderada
Total estudios:	5		I² = 0%	5,0	588 / 17267	0,65%	539 / 15773	0,72%	62,0	100,0%	0.95 (0.85-1.07)			Alta-Moderada
													Rebaja por su intervalo de predicción:	Moderada

I² de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada; 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios						% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	0,72%	de eventos/año en el control, para una edad media de	62,0	años de edad	0,68%	0,72%	0,95 (0,85-1,07)	0,04% (-0,05% a 0,11%)	2791 (930 a -1993)	por año
	Aplicando al	3,59%	de eventos estimados en el control en	5,0	años de seguimiento	3,41%	3,59%	0,95 (0,85-1,07)	0,18% (-0,25% a 0,54%)	557 (186 a -398)	en 5 años

Intervalo de predicción al 95%: 0.95 (0.79-1,15)		
En años	5,0	5,0
	Intensivo	convencional
Pob MA /1000	34	36
	Ambos	
	35	

Tabla 6: Hipoglucemia grave														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
8	ACCORD 2008, 3,8y	ECA		3,8	538 / 5128	2,76%	179 / 5123	0,9%	62	26,7%	3,00 (2,55-3,54)	-7,00% (-7,97% a -6,01%)	-14 (-13 a -17)	Moderada
	ADVANCE 2008, 5y	ECA		5,0	150 / 5571	0,54%	81 / 5569	0,29%	66	22,7%	1,85 (1,42-2,42)	-1,24% (-1,76% a -0,7%)	-81 (-57 a -143)	Alta-Moderada
	PROactive 2005, 2,8y	ECA		2,8	19 / 2605	0,26%	11 / 2633	0,15%	62	8,7%	1,75 (0,83-3,66)	-0,31% (-0,73% a 0,14%)	-321 (739 a -137)	Alta-Moderada
	UKPDS 1998, 10y	ECA		10,0	419 / 3071	1,36%	111 / 1549	0,72%	53	25,4%	1,9 (1,56-2,33)	-6,48% (-4,75 a -8,3%)	-15 (-12 a -21)	Moderada
	VADT 2009, 5,6y	ECA		5,6	72 / 892	1,44%	28 / 899	0,56%	60	16,5%	2,59 (1,69-3,97)	-4,96% (-7,06% a -2,77%)	-20 (-14 a -36)	Alta-Moderada
Total estudios:	5		I² = 76%	5,0	1198 / 17267	1,33%	410 / 15773	0,55%	62,0	100,0%	2,23 (1,72-2,89)			Alta-Moderada

I² de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Pero, debido a su índice de heterogeneidad 76% (muy alto): este resultado puede no ser representante de los 5 ECA, por lo que mejor describir uno a uno

No puede considerarse un buen resultado sintético

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios						% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	0,55%	de eventos/año en el control, para una edad media de	62,0	años de edad	1,22%	0,55%	2,23 (1,72-2,89)	-0,67% (-1,03% a -0,39%)	-149 (-255 a -97)	por año
	Aplicando al	2,73%	de eventos estimados en el control en	5,0	años de seguimiento	6,09%	2,73%	2,23 (1,72-2,89)	-3,36% (-5,16% a -1,97%)	-30 (-51 a -19)	en 5 años

Intervalo de predicción al 95%: 2,23 (1,01-4,91)		
En años	5,0	5,0
	Intensivo	convencional
Pob MA /1000	61	28

Tabla nnt 1 a 6: Metaanálisis de 5 Ensayos Clínicos: Eventos cardiovasculares mayores y glicémicos en pacientes con DM2, en tratamiento hipoglucemiante intensivo frente al convencional.

MA SECA, DM2, Hipoglucemiantes [Intens vs Usu]	hipoglucemiantes tratamiento intensivo; n= 17.267	hipoglucemiantes tratamiento convencional; n= 15.773	Cálculos desde el RR (por efectos aleatorios) obtenido en el metaanálisis referido		
	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)

Mortalidad todas causas	8,88%	8,79%	1,01 (0,89-1,13)	-0,09% (-1,14% a 0,97%)	-1138 (103 a -88)
IAM fatal	2,24%	2,54%	0,88 (0,77-1,01)	0,31% (-0,03% a 0,59%)	327 (171 a -3929)
IAM no fatal	4,22%	5,02%	0,84 (0,76-0,93)	0,8% (0,35% a 1,21%)	124 (83 a 284)
EnfCor (IAM fatal+No fatal)	6,43%	7,57%	0,85 (0,79-0,92)	1,14% (0,61% a 1,59%)	88 (63 a 165)
ACV	3,41%	3,59%	0,95 (0,85-1,07)	0,18% (-0,25% a 0,54%)	557 (186 a -398)
Hipoglucemia grave	6,09%	2,73%	2,23 (1,72-2,89)	-3,36% (-5,16% a -1,97%)	-30 (-51 a -19)

Abreviaturas: **ACV**: accidente cerebrovascular; **ECA**: estudio controlado aleatorizado (ensayo clínico); **EnfCor**: enfermedad coronaria; I^2 : índice de heterogeneidad ; **IAM**: infarto agudo de miocardio; **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.

Índice de Heterogeneidad I^2 : 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada; 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Nº de ECAs combinados	Estimación de la validez evidencia GRADE	Índice de Heterogeneidad	Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
			hipoglucemiantes tratamiento intensivo	hipoglucemiantes tratamiento convencional
			Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con	
5 ECA	Moderada	$I^2 = 63\%$	9	9
5 ECA	Moderada	$I^2 = 0\%$	2	2
5 ECA	Moderada	$I^2 = 0\%$	4	5
5 ECA	Moderada	$I^2 = 0\%$	6	8
5 ECA	Moderada	$I^2 = 0\%$	4	4
5 ECA	Moderada	$I^2 = 76\%$	6	3

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
---	---	---	---------------------------------------

58,3	0,24	1,51	60	meses
57,4	0,34	2,27	60	meses

Gráfico g-3 [IAM-nf; hipoglucemiantes intensivo vs convencional]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Infarto de miocardio no fatal, a los 60 meses.

