

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

SCORED: Eventos CV y renales en pacientes con enfermedad renal crónica y DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Sotagliflozina frente a Placebo, durante 16 meses.

Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, on behalf of the SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):129-139.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar o típica; EA: efectos adversos; ECA: estudio controlado aleatorizado; CKD (chronic kidney disease): enfermedad renal crónica; Hosp: hospitalización HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); SGLT-2: receptor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento; 3tB: los 3 tiempos biográficos; 3dNNT: los 3 destinos del NNT.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos HR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir HR 0,69 (IC 95%, 0,59-0,81).

INTRODUCCIÓN: Hasta hace poco tiempo las únicas clases de medicamentos que han demostrado ralentizar el deterioro de la función renal han sido los IECA y los ARA-II. Sin embargo, la mayor parte de las pruebas se ha generado en pacientes con diabetes tipo 2. El ECA CREDENCE (publicado en jun-2019) evaluó canagliflozina frente a placebo en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal crónica, el 50% de los cuales tenían enfermedad cardiovascular, y tras 30 meses de seguimiento mostró una reducción en la incidencia de Hospitalización por Insuficiencia cardíaca y de Enfermedad Renal Terminal. Por su parte, el ECA DAPA-CKD (publicado en oct-2020) evaluó dapagliflozina en pacientes análogos (porque todos eran con enfermedad renal crónica, pero sólo el 66% diabéticos), mostrando tras 24 meses resultados análogos al anterior.

El presente ECA SCORED se diseñó e implementó para averiguar si sotagliflozina (otro inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2) obtiene beneficios cardiovasculares y renales que compensen los riesgos, inconvenientes y costes en un perfil de pacientes similar al CREDENCE, es decir todos con DM2 y enfermedad renal crónica.

OBJETIVO: Comparar el Primer evento de [Mortalidad CV, Infarto agudo de miocardio o Ictus] en pacientes con enfermedad renal crónica, DM2, con o sin insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular previa, a cuyo tratamiento CV y DM2 (estándar local) se añade sotagliflozina frente a placebo, durante un tiempo inicialmente estimado para 27 meses (aunque se finalizó a los 16 meses).

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS¹: Se evaluaron los 5292 asignados a sotagliflozina y 5292 asignados a placebo, de edad 69 años [rango, 63 a 74], mujeres en un 45%, con DM2, FGe 44 ml/min [IQR, 37 a 51], enfermedad CV en un 49% e insuficiencia cardíaca en un 31%. Fueron seguidos durante una media de 16,1 meses.

Los 12 factores clínicos (covariables) y 2 sociodemográficos que midieron los investigadores en el inicio (ver baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

¹ 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, en este caso se puede asumir como una función lineal.

Dado que la clase de verdad² de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez³ con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados o evidencias, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

Variables de resultados en salud experienciales⁴

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: **1) Mortalidad por cualquier causa:** con 4,5% en el grupo de sotagliflozina vs 4,5% en el grupo de placebo; **2) Mortalidad por causa cardiovascular:** 2,9% vs 3,2%. La validez de la evidencia del resultado de estas dos variables la hemos estimado MODERADA.

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

Hospitalización o visita a urgencias por Insuficiencia cardíaca: Hubo un 4,6% de eventos con sotagliflozina frente a un 6,8% con placebo; RR 0,68 (0,58-0,8); RAR 2,17% (1,28% a 3,06%); **NNT 46 (33 a 98) en 16 meses.** Los 3 destinos de este NNT = 46 se distribuyeron así: **a)** 44 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 487 días (16 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 485 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 17 días de *tiempo medio con el Evento*, y *por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **5 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla nnt-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 46, encontramos que, de cada 46 pacientes tratados: **a)** 43 no tendrán el evento durante los 16 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 3,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 16 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 4 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.1**).

La validez de la evidencia del resultado de esta variable la hemos estimado MODERADA.

Variables de resultados en salud NO experienciales

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable: **“1º evento de [Declinación FGe > 50%, FGe <15 ml/min, Diálisis de larga duración, o Trasplante renal]”:** con 0,7% en el grupo de sotagliflozina vs 0,98% en el grupo de placebo.

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

² Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Qué significan “validez”, “calidad” o “certeza” de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categorial de las Ciencias. Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <http://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>

⁴ 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/>

1. “1^{er} evento de **[Mortalidad CV u Hospitalización o visita a urgencias por Insuficiencia cardíaca]**: Hubo un 7,5% de primeros eventos con sotagliflozina frente a un 10% con placebo; RR 0,75 (0,67-0,85); RAR 2,46% (1,38% a 3,53%); **NNT 41 (28 a 73) en 16 meses**. La validez de la evidencia del resultado de esta variable la hemos estimado MODERADA.

2. “1^{er} evento de **[Mortalidad CV, Infarto de miocardio o Ictus]**”: Hubo un 6.4% de primeros eventos con sotagliflozina frente a un 8,3% con placebo; RR 0,78 (0,68-0,89); RAR 1,87% (0,87% a 2,87%); **NNT 53 (35 a 115) en 16 meses**. La validez de la evidencia del resultado de esta variable la hemos estimado MODERADA.

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

1º No se encontraron diferencias en: **a) Pacientes con al menos 1 EA de cualquier tipo: 71%** en ambos grupos; **b) Abandono del tratamiento por EA de cualquier tipo: 4%**; **c) Abandono tratamiento por EA “serious”: 2%**; **d) EA que conducen a la muerte: 3%**.

De los EA de especial interés con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2: **e) Infección del tracto urinario: 11%**; **f) Fractura ósea: 2%**; **g) Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia): 1%**; **h) Tromboembolismo venoso: 1%**; **i) Eventos que conducen a amputación: 1%**; **j) Pancreatitis: 0,3%**.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de sotagliflozina en: **Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente (“serious”): 23% vs 25%**.

3º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de sotagliflozina en: **a) Diarrea: 8% vs 6%**; **b) Contracción del volumen del líquido extracelular: 5% vs 4%**; **c) Infección micótica genital: 2% vs 1%**; **d) Cetoacidosis diabética: 0,6% vs 0,3%**.

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA informado se ha relacionado con los tratamientos estudiados (**tabla nnt-2**). La validez de la evidencia del resultado de estos Efectos Adversos la hemos estimado MODERADA.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT), **tablas 3tB** (con los 3 tiempos biográficos [3tB]) y los **gráficos g** (que distribuyen los 3 tiempos biográficos 3tB sobre 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.

Tabla nnt-1: Pacientes de 69 años [rango, 63 a 74], con DM2, FGe 44 ml/min (IQR, 37 a 51), enfermedad CV en un 49% e insuficiencia cardíaca en un 31%.

ECA SCORED, seguimiento 16,1 meses (según los "eventos/100 pacientes-año" de la variable [Mort CV u Hosp o visita urgencias por InsCar])	Tto estándar + Sotagliflozina, n= 5292	Tto estándar + Placebo, n= 5292	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas, en 16 meses			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 16 meses	NNT (IC 95%) en 16 meses	Potencia

Variables experienciales

Mortalidad por todas las causas	246/5292 (4,65%)	246/5292 (4,65%)	1 (0,84-1,19)	0% (-0,8% a 0,8%)	-----	2,5%
Mortalidad por causa CV	155/5292 (2,93%)	170/5292 (3,21%)	0,91 (0,74-1,13)	0,28% (-0,38% a 0,94%)	353 (106 a -264)	13,2%
Hosp o visita a urgencias por InsCar	245/5292 (4,63%)	360/5292 (6,8%)	0,68 (0,58-0,8)	2,17% (1,28% a 3,06%)	46 (33 a 78)	99,8%

Variables NO experienciales

1 ^{er} evento de [Mort CV u Hosp o visita urgencias por InsCar] MortCvinsucár	400/5292 (7,56%)	530/5292 (10,02%)	0,75 (0,67-0,85)	2,46% (1,38% a 3,53%)	41 (28 a 73)	99,4%
1 ^{er} evento de [Mort CV, IAM o Ictus] MortCviamictus	343/5292 (6,48%)	442/5292 (8,35%)	0,78 (0,68-0,89)	1,87% (0,87% a 2,87%)	54 (35 a 115)	195,7%
1 ^{er} evento de [Declinación FGe > 50%, FGe <15 ml/min, Diálisis de larga duración, o Trasplante renal] Defi50 bajo 15 diatrán	37/5292 (0,7%)	52/5292 (0,98%)	0,71 (0,47-1,08)	0,28% (-0,08% a 0,63%)	353 (158 a -1325)	35,8%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; ERT: enfermedad renal en etapa terminal = 1^{er} evento de [FGe <15 ml/min, Diálisis o Trasplante renal]; FGe: filtración glomerular estimada, en ml/ min/ 1,73 m² de superficie corporal; Hosp: hospitalización; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; ml/min: mililitros por minuto; InsCar: insuficiencia cardíaca; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; 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).

Hoja información al usuario (FACT BOX)		Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biográficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.			
Nº de pacientes con evento en 16 meses por cada 100 tratados con:		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 medio sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento
Sotagliflozina	Placebo				

5	5	15,6	0	0,4	16	meses
3	3	15,7	0	0,3	16	meses

5	7	15,3	0,2	0,5	16	meses
---	---	------	-----	-----	----	-------

8	10	15,0	0,2	0,8	16	meses
---	----	------	-----	-----	----	-------

6	8	15,2	0,1	0,7	16	meses
---	---	------	-----	-----	----	-------

1	1	15,9	0	0,1	16	meses
---	---	------	---	-----	----	-------

Gráfico g-1.1: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Hospitalización o visita urgencias por Insuficiencia cardíaca", durante un seguimiento de 16 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	46	2	1	43
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 46 del grupo Interv	meses de los 46 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,54	25	33	
PTSLev por la intervención	0,17			
PTSLev sin la intervención	15,28	711	703	
	16,00	736	736	

20210114-ECA Scored 16m, ERC+DM2 [Sotaglif vs Pl], -InsCar =Mort yCV. Bhatt
 Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, on behalf of the SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med

NOTA:
 puede representarse llegando los 46 pacientes, a los 16 meses

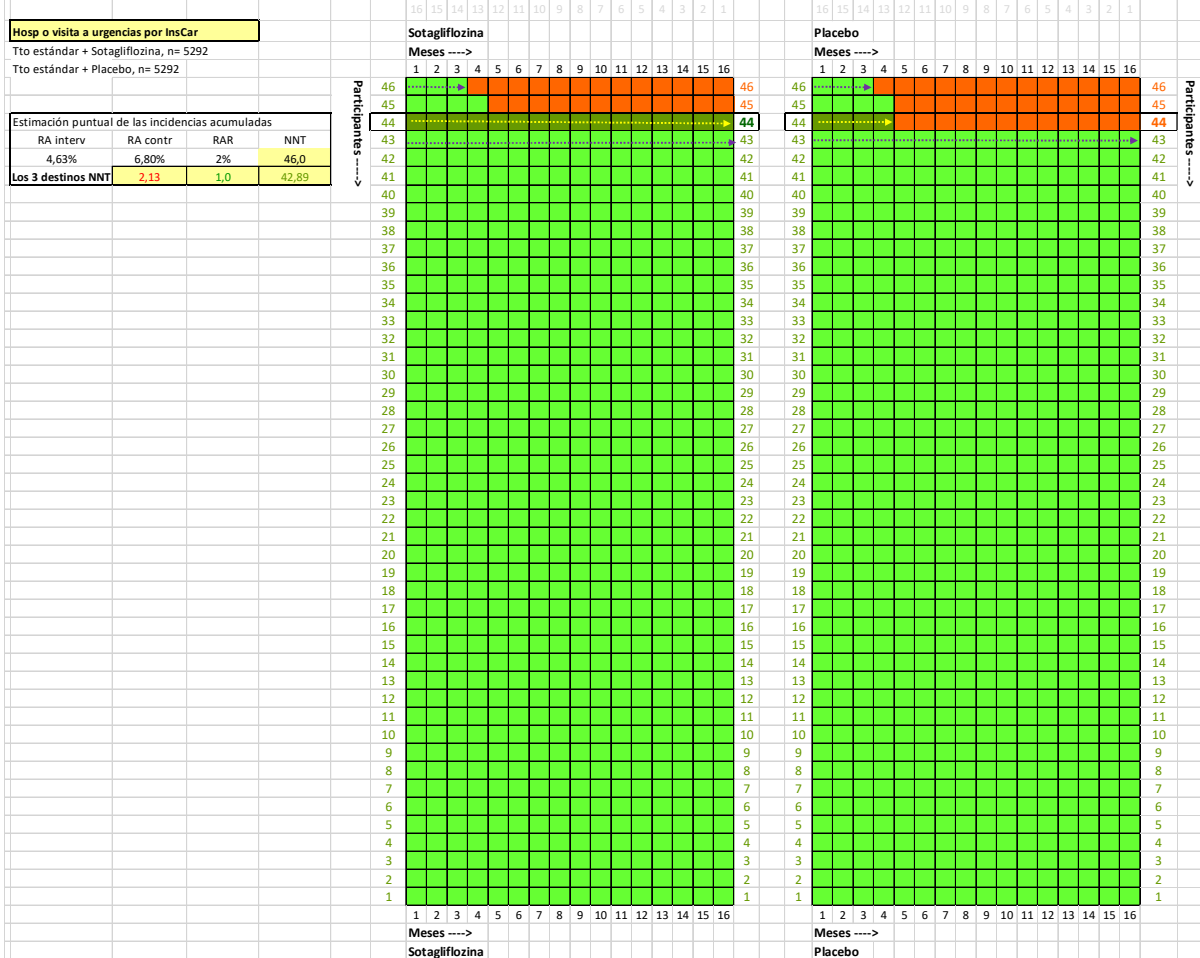


Gráfico g-1.2: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en 1^{er} evento de [Mort CV u Hospitalización o visita urgencias por Insuficiencia cardíaca], durante un seguimiento de 16 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	41	3,0	1	37	20210114-ECA Scored 16m, ERC+DM2 [Sotaglif vs Pl], -InsCar =Mort yCV. Bhatt
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 41 del grupo Interv	meses de los 41 del grupo Contr	40	Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, on behalf of the SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl
Resto de t sin éxito	0,80	33	41		
PTSLEv por la intervención	0,20	623	615		
tSLEv sin la intervención	15,00	656	656		
	16,00	656	656		

NOTA:
 puede representarse llegando los 41 pacientes, a los 16 meses

Variable no experiencial: ¿1^{er} eventos de MortC-vinsucár?

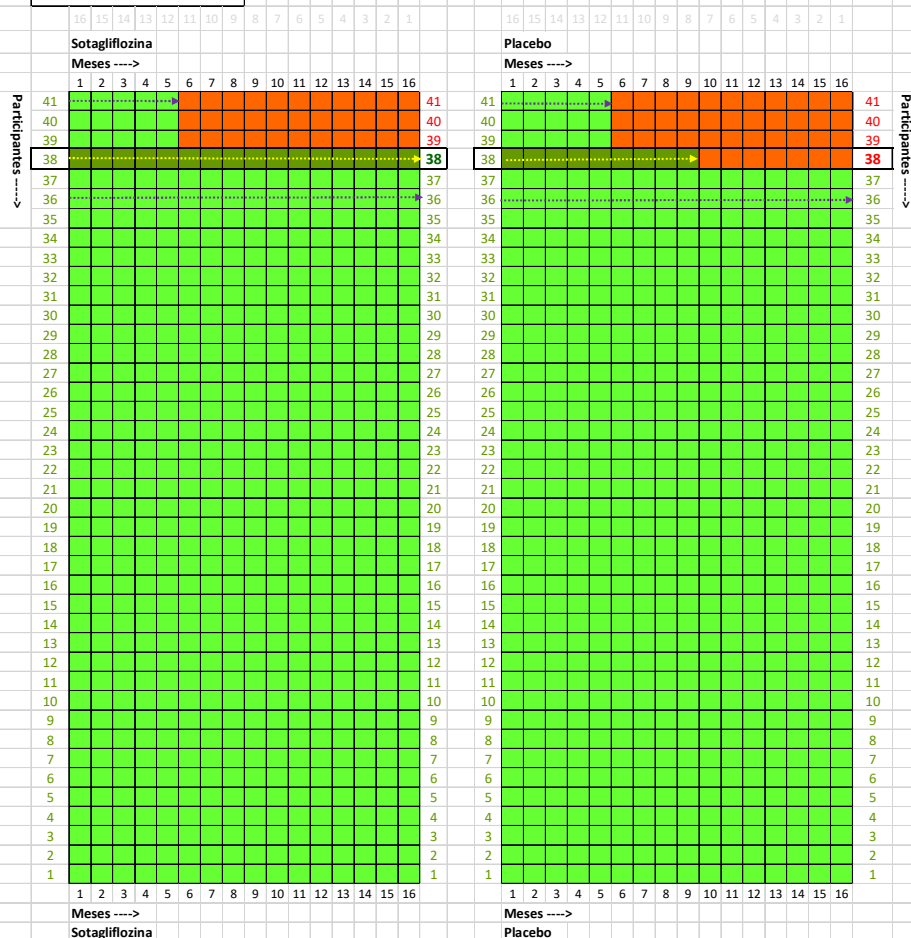
1^{er} evento de [MortCV u Hosp o visita urg por InsCar]

Tto estándar + Sotagliflozina, n= 5292

Tto estándar + Placebo, n= 5292

Estimación puntual de las incidencias acumuladas

RA interv	RA contr	RAR	NNT
7,56%	10,02%	2%	40,7
Los 3 destinos NNT	3,08	1,0	36,63



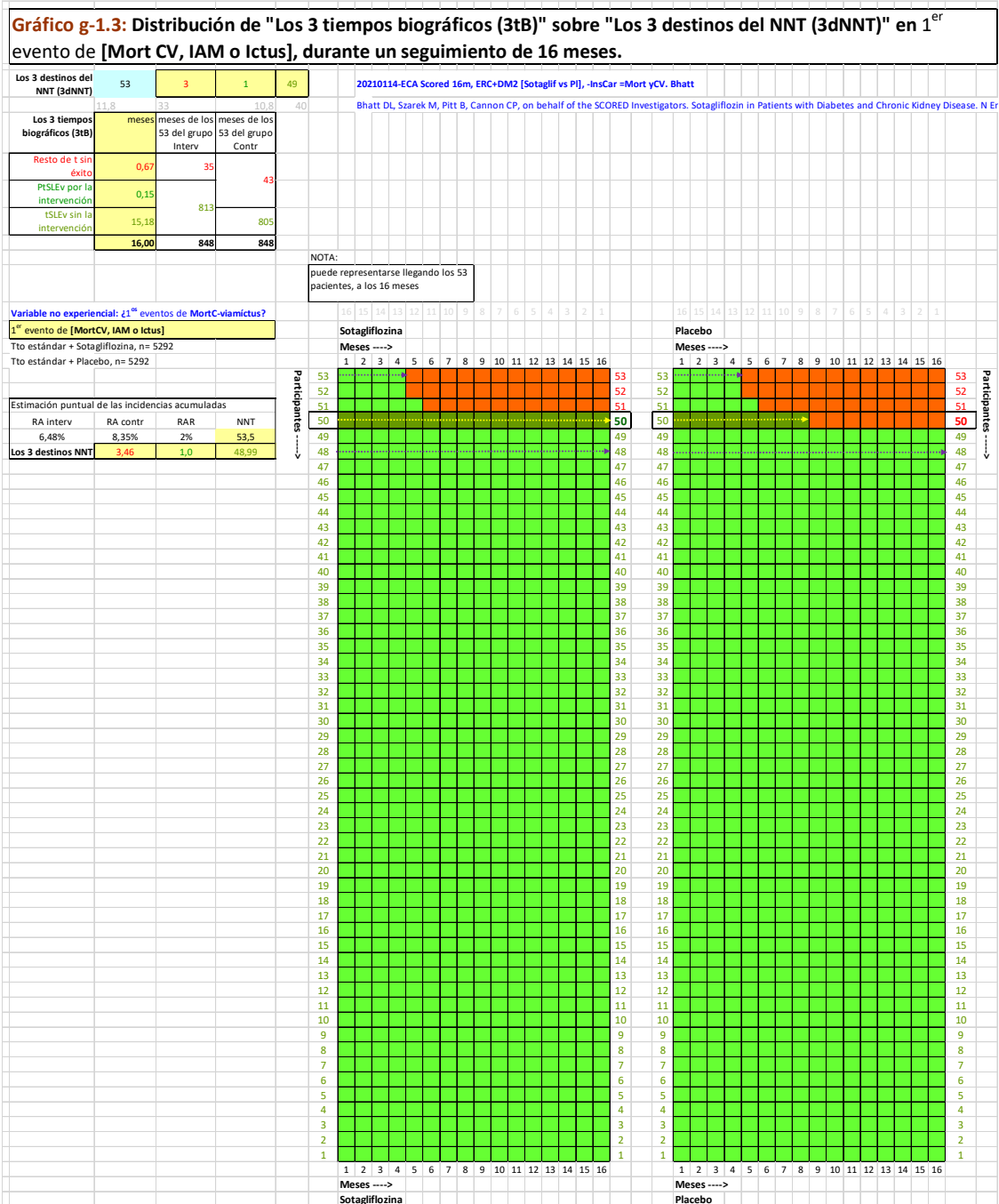


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES						
ECA SCORED, seguimiento 16,1 meses	Tto estándar + Sotagliflozina, n= 5291	Tto estándar + Placebo, n= 5286	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 16 meses por cada 100 tratados con:	
Sotagliflozina	Placebo

EFECTOS ADVERSOS (EA) sin especificar los atribuidos a los tratamientos estudiados

Pacientes con al menos 1 EA de cualquier tipo	3720/5291 (70,31%)	3743/5286 (70,81%)	0,99 (0,97-1,02)	0,5% (-1,23% a 2,24%)	199 (45 a -81)	8,17%
<i>Abandono del tratamiento por EA de cualquier tipo</i>	228/5291 (4,31%)	200/5286 (3,78%)	1,14 (0,95-1,37)	-0,53% (-1,28% a 0,23%)	-190 (436 a -78)	27,82%
Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious") (*)	1236/5291 (23,36%)	1331/5286 (25,18%)	0,93 (0,87-0,99)	1,82% (0,19% a 3,45%)	55 (29 a 537)	58,79%
<i>Abandono tratamiento por EA "serious" (*)</i>	112/5291 (2,12%)	94/5286 (1,78%)	1,19 (0,91-1,56)	-0,34% (-0,87% a 0,19%)	-295 (514 a -115)	24,19%
EA que conducen a la muerte	173/5291 (3,27%)	192/5286 (3,63%)	0,9 (0,74-1,1)	0,36% (-0,34% a 1,06%)	276 (94 a -297)	17,4%

71	71
4	4
23	25
2	2
3	3

EA de especial interés con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2

Infección del tracto urinario	610/5291 (11,53%)	585/5286 (11,07%)	1,04 (0,94-1,16)	-0,46% (-1,67% a 0,75%)	-216 (134 a -60)	11,32%
Diarrea	448/5291 (8,47%)	315/5286 (5,96%)	1,42 (1,24-1,63)	-2,51% (-3,49% a -1,52%)	-40 (-66 a -29)	99,88%
Contracción del volumen del líquido extracelular	278/5291 (5,25%)	213/5286 (4,03%)	1,3 (1,1-1,55)	-1,22% (-2,03% a -0,42%)	-82 (-239 a -49)	84,93%
Fractura ósea	111/5291 (2,1%)	117/5286 (2,21%)	0,95 (0,73-1,23)	0,12% (-0,44% a 0,67%)	866 (149 a -226)	6,04%
Infección micótica genital	125/5291 (2,36%)	45/5286 (0,85%)	2,78 (1,98-3,89)	-1,51% (-1,98% a -1,02%)	-66 (-98 a -50)	100,00%
Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia)	53/5291 (1%)	55/5286 (1,04%)	0,96 (0,66-1,4)	0,04% (-0,35% a 0,43%)	2578 (234 a -285)	3,91%
Tromboembolismo venoso	31/5291 (0,59%)	37/5286 (0,7%)	0,84 (0,52-1,35)	0,11% (-0,2% a 0,42%)	877 (235 a -498)	11,01%
Eventos que conducen a amputación	32/5291 (0,6%)	33/5286 (0,62%)	0,97 (0,6-1,57)	0,02% (-0,29% a 0,33%)	5131 (307 a -348)	3,35%
Cetoacidosis diabética	30/5291 (0,57%)	14/5286 (0,26%)	2,14 (1,14-4,03)	-0,3% (-0,55% a -0,04%)	-331 (-2617 a -182)	67,51%
Pancreatitis	12/5291 (0,23%)	20/5286 (0,38%)	0,6 (0,29-1,22)	0,15% (-0,08% a 0,37%)	660 (272 a -1323)	29,43%

11	11
8	6
5	4
2	2
2	1
1	1
1	1
1	1
0,6	0,3
0,3	0,3

(*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Mortalidad; 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: CV: cardiovascular; 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.