

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

VERTIS-CV: Morbimortalidad CV en pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida, a cuyo tratamiento estándar se añade Ertugliflozina frente a Placebo, durante 36 meses.

Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, on behalf of the VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar o típica; EA: efectos adversos; Hosp: hospitalización HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; tS: tiempo medio de supervivencia; Pts: prolongación del tiempo medio de supervivencia; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtsLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento; 3dNNT: los 3 destinos del NNT; 3tB: los 3 tiempos biográficos.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,69 (0,58-0,82), quiere decir RR 0,69 (IC 95%, 0,58-0,82).

INTRODUCCIÓN: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y la presencia de enfermedad cardiovascular y de DM2 aumenta el riesgo de muerte. Pero preocupa si la reducción intensiva de la glucosa mediante fármacos específicos podría asociarse con efectos adversos cardiovasculares. El ensayo VERTIS se ha diseñado e implementado para averiguar si ertugliflozina (un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT2) es no inferior al placebo en la eficacia de eventos CV¹. Y, si cumple con ese criterio, además en qué medida es superior respecto al placebo.

OBJETIVO: Evaluar la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, que están recibiendo tratamiento antidiabético estándar, a los que se añade ertugliflozina o un placebo, durante 36 meses de tratamiento y seguimiento.

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

RESULTADOS²: Se evaluaron los 5.499 y 2.747 asignados a ertugliflozina y placebo respectivamente, de edad en el inicio 64 años (DE 8), varones en un 70%, con DM2 de 13 años de duración y con enfermedad cardiovascular, que fueron seguidos durante una media de 36 meses. Las características sociodemográficas y clínicas que midieron los investigadores en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la verosimilitud de cada resultado está condicionado a la validez de la evidencia, nosotros la hemos graduado para todos los resultados obtenidos mediante un test basado en el sistema GRADE (**suplemento 2**).

Variables de resultados en salud experienciales

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: **1) Mortalidad cualquier causa:** 8,6% vs 9,2%; **2) Mortalidad por causa CV:** 6,2% vs 6,7%; **3) IAM fatal y no fatal:** 6% vs 5,7%; **4) Ictus fatal y no fatal:** 3,3% vs 3,1%; **5) Mortalidad por causa renal:** 0% en ambos grupos;

¹ El Margen de No Inferioridad (MNI) que acepta la FDA para estos eventos CV es 1,3. Consideran no inferior si, al comparar el % de eventos con ertugliflozina en el numerador y el % de eventos con placebo en el denominador, se obtiene un HR con un IC 95% cuyo límite superior debe ser igual o menor de 1,3.

² Hemos realizado los cálculos por incidencias acumuladas crudas (en RR, RAR y NNT) y también en tiempo hasta el evento (HR, RAR y NNT), y los resultados obtenidos son similares. Los mostramos por incidencias acumuladas porque la curva de Kaplan-Meier, para este tiempo de seguimiento, en este caso se puede asumir como una función lineal.

6) Duplicación de la creatinina sérica: 3% vs 3,8%; **7) Terapia de reemplazo renal:** 0,1% en ambos grupos.

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

Hospitalización por insuficiencia cardíaca: Hubo un 2,5% de eventos con ertugliflozina frente a un 3,6% con placebo; RR 0,70 (0,54-0,9); RAR 1,08% (0,22% a 1,85%); **NNT 93 (54 a 452) en 36 meses**. La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como ALTA-MODERADA.

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 1096 días (36 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1070 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **6 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 20 días de *tiempo en estatus de Hospitalización por insuficiencia cardíaca, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 93, encontramos que, de cada 93 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Hospitalización por Insuficiencia cardíaca durante los 36 meses si los noventa y tres se tratan con ertugliflozina, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 17 meses si los noventa y tres se tratan con el placebo; **b)** 90 se mantienen sin evento los 36 meses tanto con ertugliflozina como con placebo; y **c)** 2 tendrán el evento tras 6 meses con ertugliflozina y con placebo.

Variables de resultados en salud NO experienciales³

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: a) **[Muerte CV, Infarto de miocardio o Ictus]**, con un 12% de primeros eventos en ambos grupos; y b) **[Muerte CV, Infarto de miocardio, Ictus o Angina inestable]**, con un 15% frente a un 16% de primeros eventos.

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

No se encontraron diferencias en: **1) Eventos adversos de todos los tipos:** 85% en ambos grupos; **2) Eventos adversos “serious” (graves):** 34,5% vs 36%; **3) Eventos adversos que motivan el abandono del tratamiento:** 7,4% vs 6,8%; **4) Infección del tracto grave:** 0,6% vs 0,8%; **5) Hipoglucemia sintomática:** 27,2% vs 28,7%; **6) Hipoglucemia severa:** 5,2% vs 5,9%; **7) Enfermedad renal aguda:** 1,8% vs 2,3%; **8) Enfermedad renal aguda grave:** 0,8% en ambos grupos; **9) Pancreatitis aguda:** 0,3% en ambos grupos; **10) Pancreatitis crónica:** 0,1% en ambos grupos; **11) Hipovolemia:** 4% en ambos grupos; **12) Amputación:** 2% vs 1,6%; **13) Fractura ósea:** 3,6% en ambos grupos.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de ertugliflozina en: **Eventos adversos que conducen a la muerte:** 4,5% vs 6,8%.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de ertugliflozina en: **1) Infección del tracto urinario en varones:** 12% vs 10%; **2) Infección micótica genital en mujeres:** 2% vs 0,7%; **3) Infección micótica genital en varones:** 3,3% vs 0,8%; **4) Cetoacidosis diabética:** 0,35% vs 0,07%.

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA registrado se ha atribuido a los tratamientos estudiados.

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); y en los **gráficos g** (que cruzan “Los 3 tiempos biográficos (3tB)” con “Los 3 destinos del NNT (3dNNT)”).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 64 años (DE 8) con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.						
ECA VERTIS-CV, media de seguimiento 36,3 meses (3,02 años)	Tto estándar + Ertugliflozina, n= 5.499	Tto estándar + Placebo, n= 2.747	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 36 meses	NNT (IC 95%) en 36 meses	Potencia

Variables experienciales

Mortalidad cualquier causa	473/5499 (8,6%)	254/2747 (9,25%)	0,93 (0,8-1,08)	0,64% (-0,7% a 1,93%)	155 (52 a -143)	16,19%
Mortalidad por causa CV	341/5499 (6,2%)	184/2747 (6,7%)	0,93 (0,78-1,1)	0,5% (-0,67% a 1,6%)	201 (63 a -149)	13,82%
Hospitalización por Insuf Cardíaca	139/5499 (2,53%)	99/2747 (3,6%)	0,70 (0,54-0,90)	1,08% (0,22% a 1,85%)	93 (54 a 452)	78,56%
IAM fatal y no fatal	330/5499 (6%)	158/2747 (5,75%)	1,04 (0,87-1,25)	-0,25% (-1,36% a 0,8%)	-401 (126 a -74)	6,58%
IAM no fatal	310/5499 (5,64%)	148/2747 (5,39%)	1,05 (0,86-1,27)	-0,25% (-1,33% a 0,76%)	-400 (131 a -75)	6,77%
Ictus fatal y no fatal	185/5499 (3,36%)	87/2747 (3,17%)	1,06 (0,83-1,36)	-0,2% (-1,05% a 0,58%)	-507 (171 a -96)	6,84%
Ictus no fatal	157/5499 (2,86%)	78/2747 (2,84%)	1,01 (0,77-1,31)	-0,02% (-0,82% a 0,72%)	-6409 (139 a -122)	2,74%
Mortalidad por causa renal	0/5499 (0%)	0/2747 (0%)	-----	-----	-----	-----
Duplicación de la creatinina sérica	168/5499 (3,06%)	105/2747 (3,82%)	0,80 (0,63-1,02)	0,77% (-0,12% a 1,58%)	130 (63 a -809)	45,04%
Terapia de reemplazo renal	7/5499 (0,13%)	3/2747 (0,11%)	1,17 (0,3-4,5)	-0,02% (-0,24% a 0,14%)	-5529 (740 a -418)	4,11%

Variables no experienciales

[Mort CV, IAM ó Ictus]	653/5493 (11,89%)	327/2745 (11,91%)	1,00 (0,88-1,13)	0,02% (-1,49% a 1,48%)	4047 (68 a -67)	2,7%
[Mort CV, IAM, Ictus ó Angina inestable]	823/5499 (14,97%)	439/2747 (15,98%)	0,94 (0,84-1,04)	1,01% (-0,67% a 2,65%)	99 (38 a -148)	22,55%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IAM: infarto agudo de miocardio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hosp: hospitalización; Insuf: insuficiencia; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; Mort: mortalidad por cualquier causa; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 36 meses por cada 100 tratados con:	
Ertugliflozina	Placebo

9	9
6	6
3	4
6	6
6	6
3	3
3	3
0	0
3	3
0,1	0,1
12	12
15	15

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

35,2	0,2	0,6	36
------	-----	-----	----

meses

Hospitalización por Insuficiencia cardíaca

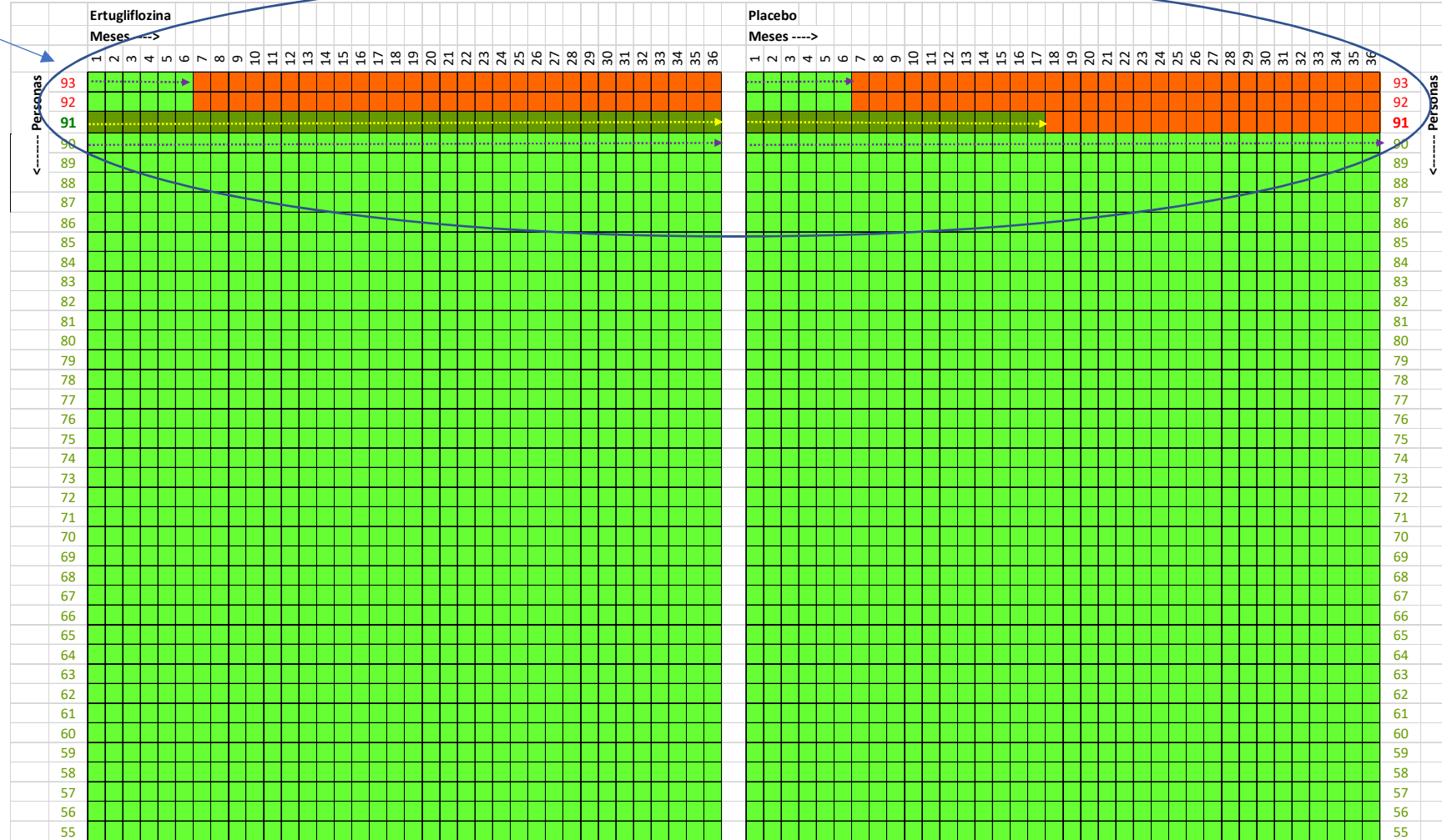
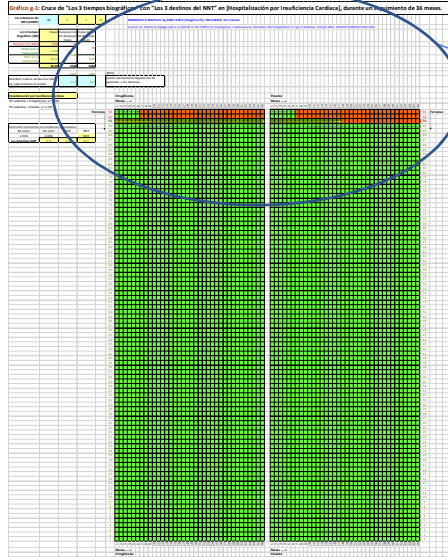


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES.

ECA VERTIS-CV, media de seguimiento 36,3 meses (3,02 años)	Tto estándar + Ertugliflozina, n= 5.493	Tto estándar + Placebo, n= 2.745	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Eventos adversos de todos los tipos	4682/5493 (85,24%)	2349/2745 (85,57%)	1 (0,98-1,02)	0,34% (-1,25% a 1,98%)	296 (51 a -80)	6,04%
Eventos adversos serious (graves)	1895/5493 (34,5%)	990/2745 (36,07%)	0,96 (0,9-1,02)	1,57% (-0,63% a 3,75%)	64 (27 a -158)	28,96%
Eventos adversos que motivan el abandono del tratamiento	408/5493 (7,43%)	188/2745 (6,85%)	1,08 (0,92-1,28)	-0,58% (-1,78% a 0,56%)	-173 (177 a -56)	15,77%
Eventos adversos que conducen a la muerte	251/5493 (4,57%)	188/2745 (6,85%)	0,67 (0,56-0,8)	2,28% (1,15% a 3,34%)	44 (30 a 87)	99,14%
Eventos adversos más destacables						
Infección del tracto urinario	666/5493 (12,12%)	279/2745 (10,16%)	1,19 (1,05-1,36)	-1,96% (-3,41% a -0,56%)	-51 (-177 a -29)	74,93%
Infección del tracto grave	37/5493 (0,67%)	22/2745 (0,8%)	0,84 (0,5-1,42)	0,13% (-0,32% a 0,5%)	782 (200 a -312)	9,49%
Infección micótica genital en mujeres	113/5493 (2,06%)	20/2745 (0,73%)	2,82 (1,76-4,53)	-1,33% (-1,85% a -0,84%)	-75 (-118 a -54)	99,46%
Infección micótica genital en varones	184/5493 (3,35%)	22/2745 (0,8%)	4,18 (2,69-6,49)	-2,55% (-3,15% a -1,97%)	-39 (-51 a -32)	100%
Hipoglucemia sintomática	1496/5493 (27,23%)	790/2745 (28,78%)	0,95 (0,88-1,02)	1,54% (-0,53% a 3,59%)	65 (28 a -188)	31,43%
Hipoglucemia severa	284/5493 (5,17%)	162/2745 (5,9%)	0,88 (0,73-1,06)	0,73% (-0,36% a 1,76%)	137 (57 a -275)	28,19%
Cetoacidosis diabética	19/5493 (0,35%)	2/2745 (0,07%)	4,75 (1,11-20,37)	-0,27% (-0,5% a -0,07%)	-366 (-1385 a -199)	63,93%
Enfermedad renal aguda	101/5493 (1,84%)	63/2745 (2,3%)	0,8 (0,59-1,09)	0,46% (-0,25% a 1,09%)	219 (92 a -397)	28,70%
Enfermedad renal aguda grave	42/5493 (0,76%)	22/2745 (0,8%)	0,95 (0,57-1,59)	0,04% (-0,42% a 0,42%)	2714 (239 a -239)	3,75%
Pancreatitis aguda	17/5493 (0,31%)	10/2745 (0,36%)	0,85 (0,39-1,85)	0,05% (-0,27% a 0,3%)	1824 (329 a -368)	6,06%
Pancreatitis crónica	3/5493 (0,05%)	5/2745 (0,18%)	0,3 (0,07-1,25)	0,13% (-0,12% a 0,28%)	784 (362 a -843)	41,75%
Eventos hepáticos	12/5493 (0,22%)	8/2745 (0,29%)	0,75 (0,31-1,83)	0,07% (-0,22% a 0,29%)	1370 (344 a -445)	9,25%
Hipovolemia	236/5493 (4,3%)	106/2745 (3,86%)	1,11 (0,89-1,39)	-0,43% (-1,37% a 0,44%)	-230 (230 a -73)	15,21%
Amputación	111/5493 (2,02%)	45/2745 (1,64%)	1,23 (0,87-1,74)	-0,38% (-1,03% a 0,2%)	-262 (506 a -98)	22,28%
Fractura ósea	201/5493 (3,66%)	98/2745 (3,57%)	1,02 (0,81-1,3)	-0,09% (-0,98% a 0,74%)	-1123 (136 a -102)	3,95%

**Hoja información al usuario
(FACT BOX)**

Nº de pacientes con evento en 36
meses por cada 100 tratados con:

Ertugliflozina	Placebo
85	85
35	35
7	7
5	7

12	10
1	1
2	1
3	1
28	28
5	5
0,3	0,1
2	2
1	1
0,3	0,3
0,1	0,1
0,2	0,2
4	4
2	2
4	4

(*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Abreviaturas: EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.