

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

SOLOIST-WHF: Mortalidad CV y Hospitalización por Insuficiencia cardíaca en pacientes con Insuficiencia cardíaca crónica, y diabéticos, a cuyo tratamiento estándar se añade Sotagliflozina frente a Placebo, durante 9 meses.

Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, on behalf of the SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):117-128.

Abreviaturas: **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efecto/s adverso/s; **ECA:** estudio controlado aleatorizado; **FEVI:** fracción de eyección (en %) del ventrículo izquierdo; **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 del evento que se está midiendo; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; **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: El presente ECA DELIVER se ha diseñado e implementado para averiguar si sotagliflozina (otro inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2) obtiene beneficios cardiovasculares que compensen los riesgos, inconvenientes y costes en pacientes diabéticos con un reciente empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

OBJETIVO: Comparar los primeros eventos de [Mortalidad CV u Hospitalización no planificada o una visita urgente por Insuficiencia Cardíaca] en pacientes que han sido hospitalizados por Insuficiencia cardíaca, a cuyo tratamiento estándar se añade Sotagliflozina frente a Placebo.

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 608 al grupo de Sotagliflozina y 614 al grupo de Placebo, que fueron seguidos durante una media de 9 meses.

Los 2 factores sociodemográficos y 10 clínicos que midieron los investigadores en el inicio (baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que el tipo y grado de verdad² de cada resultado concreto están condicionados a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados, 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 experienciales

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.

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/>

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, durante 26 meses de seguimiento, en las variables: **1) Mortalidad por todas las causas:** con un 10,6% de pacientes en el grupo de sotagliflozina frente a un 12,3% en el grupo de placebo; **2) Mortalidad por causa cardiovascular:** 8,3% vs 9,4%.

La validez de la evidencia de los resultados de estas dos variables la hemos estimado MODERADA en la escala (alta, moderada, baja, muy baja) del sistema GRADE modificado y adaptado.

Variables de resultados en salud NO experienciales³

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de sotagliflozina en:

Nº total de eventos de [Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca ó Visita urgente por Insuficiencia Cardíaca], con un 32% frente a un 48,3% de primeros eventos; **NNT 6 (5 a 9) en 9 meses.** NOTA: El artículo no informa de 1er evento de [Mortalidad Cardiovascular u Hospitalización no planificada o una visita urgente por Insuficiencia Cardíaca]. Lo que informa es del NÚMERO TOTAL DE EVENTOS

Efectos adversos (EA) informados por los investigadores

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en: **a)** Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente (“serious”) (39% vs 41%); **b)** Hipotensión sintomática (5,9% vs 4,5%); **c)** Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia) (1,5 vs 0,3%); **d)** Contracción del volumen del líquido extracelular (9,4% vs 8,8%); **e)** Cetoacidosis diabética (0,6% vs 0,1%); **f)** Pancreatitis (0% vs 0,5%); **g)** Infección del tracto urinario (8% vs 7%); **h)** Infección genital micótica (0,8% vs 0,1%); **i)** Fracturas óseas (1,9% vs 1,4%); **j)** Eventos que conducen a amputación de miembro inferior (0,6% vs 0,1%).

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA informado se ha relacionado con los tratamientos estudiados.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT) y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

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 en nuestras tablas de resultados.

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/>

Tabla nnt-1: Pacientes de 70 años (IQR, 63-76], con Insuficiencia cardíaca y FEVI 35%, y diabéticos.						
ECA SOLOIST-WHF, media de seguimiento 9 meses	Tto estándar + Sotagliflozina, n= 608	Tto estándar + Placebo, n= 614	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 9 meses	Potencia
Variables experienciales						
Mortalidad cualquier causa	65/608 (10,69%)	76/614 (12,38%)	0,86 (0,63-1,18)	1,69% (-1,91% a 5,29%)	59 (19 a -52)	14,99%
Mortalidad por causa cardiovascular	51/608 (8,39%)	58/614 (9,45%)	0,89 (0,62-1,27)	1,06% (-2,17% a 4,28%)	95 (23 a -46)	9,49%
Variables no experienciales						
NOTA: El artículo no informa de 1er evento de [Hospitalización no planificada o una visita urgente por Insuficiencia Cardíaca]. Lo que informa es el NÚMERO TOTAL DE EVENTOS	194/608 (31,91%)	297/614 (48,37%)	0,66 (0,57-0,76)	16,46% (11,13% a 21,94%)	6 (5 a 9)	100%
1 ^{er} evento de [Mortalidad CV, Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca ó Visita urgente por Insuficiencia Cardíaca]	245/608 (40,3%)	355/614 (57,82%)	0,7 (0,62-0,78)	17,52% (12,1% a 23,1%)	6 (4 a 8)	100%
Abreviaturas: CV: cardiovascular; FEVI: fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hosp: hospitalización; InsCar: insuficiencia cardíaca; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; 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 9 meses por cada 100 tratados con:	
Sotagliflozina	Placebo
12	12
9	9
32	48
40	58

Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biográficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.			
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
8,4	0	0,6	9,00
8,6	0	0,4	9,00
6,1	0,7	2,2	9,00
5,6	0,8	2,6	9,00

Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS (*) MÁS RELEVANTES REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES.						
ECA SOLOIST-WHF, media de seguimiento 9 meses	Tto estándar + Sotagliflozina, n= 605	Tto estándar + Placebo, n= 611	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious") (**)	235/605 (38,84%)	251/611 (41,08%)	0,95 (0,82-1,09)	2,24% (-3,24% a 7,74%)	45 (13 a -31)	12,23%
Hipotensión sintomática	36/605 (5,95%)	28/611 (4,58%)	1,3 (0,8-2,1)	-1,37% (-3,91% a 1,22%)	-73 (82 a -26)	18,62%
Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia)	9/605 (1,49%)	2/611 (0,33%)	4,54 (0,99-20,95)	-1,16% (-2,27% a 0,18%)	-86 (568 a -44)	57,01%
Contracción del volumen del líquido extracelular	57/605 (9,42%)	54/611 (8,84%)	1,07 (0,75-1,52)	-0,58% (-3,85% a 2,69%)	-171 (37 a -26)	5,41%
Cetoacidosis diabética	4/605 (0,66%)	1/611 (0,16%)	4,04 (0,45-36,04)	-0,5% (-1,36% a 0,54%)	-201 (186 a -74)	27,28%
Pancreatitis	0/605 (0%)	3/611 (0,49%)	-----	0,49% (-0,45% a 1,2%)	204 (83 a -221)	40,74%
Infección del tracto urinario	52/605 (8,6%)	44/611 (7,2%)	1,19 (0,81-1,75)	-1,39% (-4,45% a 1,69%)	-72 (59 a -22)	14,48%
Infección genital micótica	5/605 (0,83%)	1/611 (0,16%)	5,05 (0,59-43,09)	-0,66% (-1,56% a 0,44%)	-151 (228 a -64)	37,8%
Fracturas óseas	12/605 (1,98%)	9/611 (1,47%)	1,35 (0,57-3,17)	-0,51% (-2,06% a 1,1%)	-196 (91 a -48)	10,08%
Eventos que conducen a amputación de miembro inferior	4/605 (0,66%)	1/611 (0,16%)	4,04 (0,45-36,04)	-0,5% (-1,36% a 0,54%)	-201 (186 a -74)	27,28%

(**) Se muestran los eventos adversos hasta 7 días después de la interrupción de la medicación del estudio, salvo las amputaciones de miembros inferiores, que se registraron hasta el final del ensayo.

(**) 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%; Glu: glucosa; 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.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Sotagliflozina	Placebo
40	40
5	5
1	1
9	9
0,4	0,4
0	0
8	8
0,5	0,5
1,7	1,7
0,4	0,4