

## REVISIÓN DE LA LITERATURA Y METANÁLISIS:

# MA 5ECA: Mortalidad, morbi-mortalidad cardiovascular y efectos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida (<40%) o preservada (>50%), tratados para esa condición con [Dapagliflozina, Empagliflozina o Sotagliflozina] frente a [Placebo]. (Actualizado a 1-dic-2022)

Miguel Ángel Martín de la Nava, María Dolores Sainz Bueno, Galo Agustín Sánchez Robles. *Revisión de la literatura y metaanálisis de 5 ensayos clínicos: Mortalidad, morbi-mortalidad cardiovascular y efectos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida (<40%) o preservada (>50%), tratados para esa condición con [dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina] frente a [Placebo].* (Actualizado a 1-dic-2022). Web [evalmed.es](http://evalmed.es), 2-mar-2023. Disponible en: <http://evalmed.es/2023/03/02/revision-y-metaanalisis-5eca-insufcard-3-gliflozinas-vs-placebo/>

**Abreviaturas:** **CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **EA:** efecto/s adverso/s; **ECA:** estudio controlado aleatorizado (ensayo clínico); **FEVI:** fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; **FEVIr:** FEVI reducida o <40%; **FGe:** tasa de filtración glomerular estimada, en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal; **IC:** intervalo de confianza; **ml/min:** mililitros por minuto; **Hosp InsCar:** hospitalización por 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. **SG:** subgrupo; **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; **dapa:** dapagliflozina; **empa:** empagliflozina; **sota:** sotagliflozina.

**NOTA:** Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%, salvo que expresemos otro específicamente. Por ejemplo, RR 0,74 (0,62-0,88), quiere decir RR 0,74 (**IC 95%**, 0,62-0,88).

## I. INTRODUCCIÓN

En pacientes con insuficiencia cardíaca y con o sin diabetes, que se están tratando con la farmacoterapia estándar previa, la adición de las denominadas “gliflozinas” pretende ser mejor que la adición de un placebo en el balance de beneficios, daños e inconvenientes sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular. Hasta hoy día se han publicado varios ensayos clínicos con muestras de pacientes específicamente incluidos en su totalidad por tener insuficiencia cardíaca, a los que se ha tratado su insuficiencia cardíaca con dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina (que comparten entre sus mecanismos de acción la inhibición del receptor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2).

Para mostrar la magnitud numérica y gráficamente de los beneficios y daños añadidos hemos llevado a cabo una revisión de la literatura, y hemos localizado y evaluado 5 ensayos clínicos: DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, SOLOIST-WHF, EMPEROR-Preserved, DELIVER y los análisis post hoc de subgrupos publicados (1-10), metaanalizando posteriormente cada una de las variables explicativas susceptibles de ser combinadas en un resultado sintético.

## II. OBJETIVO

Comparar los eventos de mortalidad, morbi-mortalidad cardiovascular y efectos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida (<40%) o preservada (>50%), tratados para esa condición con [dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina] frente a [placebo], cuyo tiempo de seguimiento ponderado resultó ser desde 16 a 21 meses entre sus variables de resultados sintéticos.

## III. MÉTODOS

Revisión de la literatura con metaanálisis por efectos fijos y efectos aleatorios de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Las variables de beneficios se muestran en la **tablas M-1 a 3** (cohorte completas) y **M-3.1, 3.1.1, 3.2, 3.2.1** (análisis de los subgrupos que fueron factibles), y las variables de efectos adversos se muestra en las **tablas M-4 a 11** (cohorte completas).

Desde nuestra revisión de la literatura localizamos y procedimos analizar los 5 ensayos clínicos DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, SOLOIST-WHF, EMPEROR-Preserved y DELIVER, con los análisis de subgrupos que se han publicado post hoc, sin necesidad de construir un motor de búsqueda, porque hasta el día de hoy constituyen la totalidad de ensayos en pacientes incluidos específicamente por tener insuficiencia cardíaca, y ser tratados para esa condición adicionando gliflozinas frente a placebo. Cada uno de estos 5 ensayos clínicos los hemos evaluado por separado utilizando la metodología GRADE (11-16).

#### IV. RESULTADOS

Para las variables de beneficios susceptibles de combinarse en resultados sintéticos se evaluaron 21.947 pacientes con insuficiencia cardíaca FEVI reducida (<40%) o preservada (>50%), de los que se asignaron 10.972 a tratamiento estándar más [dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina] y 10.975 a tratamiento estándar más [placebo]. El tiempo de seguimiento ponderado resultó ser de 16 a 21 meses según sus variables de resultados sintéticos.

Los 9 factores clínicos y 1 factor sociodemográfico comunes de los cinco ensayos en sus respectivos inicios (baseline) estaban equilibradas con sus respectivos tamaños de muestra, y las mostramos resumidas en el **suplemento 1**.

Dado que la clase de verdad y su grado de verosimilitud de cada resultado sintético concreto está condicionados a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados (17,18), ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplementos 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 y 2.5**).

#### A) VARIABLES DE LOS BENEFICIOS EXPERIENCIALES informadas por los investigadores

##### 1º Cohortes completas: Pacientes con o sin FEVI reducida, y con o sin DM2 [+ - FEV1r, + - DM2]

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de [dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina] frente a [placebo] en los siguientes resultados sintéticos:

**M1 11.11 Mortalidad por todas las causas [+ - FEV1r, + - DM2], en 21 meses:** Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre el 13,7% de eventos en los grupos de intervención frente a un 14,8% en los grupos de control; RR 0,93 (0,87-0,99); RAR 1,04% (0,11% a 1,9%); **NNT 97 (53 a 878) en 21 meses**. Este resultado proviene de 5 ECA, que enfrentan 10.972 pacientes con [dapa, empa o sota] frente a 10.975 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción para el RR = 0,93 (0,77-1,01), no estadísticamente significativo, estimamos una rebaja hasta MODERADA (**tabla M-1 11.11->nnt-1 11.11**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 97 se distribuyeron así: **a)** 83 libres del evento en ambos grupos; **b)** 13 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 (**tabla nnt-1 11.11**).

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 639 días (21 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 589 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 47 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **3 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3dB-1 11.11**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 97, encontramos que, de cada 97 pacientes tratados: **a)** 83 no tendrán el evento durante los 21 meses en ambos grupos; **b)** 13 tendrán el evento tras 9,2 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 21 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 10 meses en el grupo de control (**gráfico g-1 11.11**).

**M2 11.11 Mortalidad por causa cardiovascular [+ - FEVlr, + - DM2], en 21 meses:** Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre el 8,3% de eventos en los grupos de intervención frente a un 9,4% en los grupos de control; RR 0,88 (0,81-0,96); RAR 1,12% (0,38% a 1,8%); **NNT 89 (56 a 263) en 21 meses**. Este resultado proviene de 5 ECA, que enfrentan 10.972 pacientes con [dapa, empa o sota] frente a 10.975 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción para el RR = 0,90 (0,84-1,03), no estadísticamente significativo, estimamos una rebaja hasta MODERADA (**tabla M-2 11.11->nnt-2 11.11**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 89 se distribuyeron así: **a)** 81 libres del evento en ambos grupos; **b)** 7 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 (**tabla nnt-2 11.11**).

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 639 días (21 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 605 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 30 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **4 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3dB-2 11.11**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 89, encontramos que, de cada 89 pacientes tratados: **a)** 81 no tendrán el evento durante los 21 meses en ambos grupos; **b)** 7 tendrán el evento tras 9,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 21 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 11 meses en el grupo de control (**gráfico g-2 11.11**).

**M3 11.11 Hospitalización por Insuficiencia cardíaca [+ - FEVlr, + - DM2], en 21 meses:** Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre el 10,3% de eventos en los grupos de intervención frente a un 11,8% en los grupos de control; RR 0,74 (0,69-0,8); RAR 3,53% (2,73% a 4,26%); **NNT 28 (23 a 37) en 21 meses**. Este resultado proviene de 4 ECA, que enfrentan 10.364 pacientes con [dapa o empa] frente a 10.361 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, sin estimar rebaja por su intervalo de predicción, RR = 0,74 (0,63-0,88), estadísticamente significativo, y sin rebajar a pesar de faltar información del SOLOIST (que informa diferencia estadísticamente significativa en N° total de eventos, y no informa N° de pacientes con un primer evento (**tabla M-3 11.11->nnt-3 11.11**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 28 se distribuyeron así: **a)** 24 libres del evento en ambos grupos; **b)** 3 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 (**tabla nnt-3 11.11**).

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 639 días (21 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 584 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 44 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **11 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3dB-3 11.11**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 28, encontramos que, de cada 28 pacientes tratados: **a)** 24 no tendrán el evento durante los 21 meses en ambos

grupos; **b)** 3 tendrán el evento tras 7,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 21 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 11 meses en el grupo de control (**gráfico g-3 11.11**).

## 2º Subgrupos de Pacientes con o sin FEVI reducida, y sin DM2 [+ - FEVlr, - DM2]

**M1 11.01 Mortalidad por todas las causas, Subgr [+ - FEVlr, sin DM2], en 21 meses:** No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el 11,3% de eventos en los grupos de intervención frente a un 12,4% en los grupos de control; RR 0,91 (0,79-1,05). Este resultado proviene de 2 ECA, que enfrentan 2.829 pacientes con [dapa o empa] frente a 2.826 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, pero debido a la baja representatividad (sólo informan 2 ECA, faltando EMPEROR-Red, SOLOIST y DELIVER), estimamos una rebaja hasta un escalón imponderable (**tabla M-1 11.01->nnt-1 11.01**).

**M2 11.01 Mortalidad por causa cardiovascular, Subgr [+ - FEVlr, sin DM2], en 19 meses:** No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el 7,6% de eventos en los grupos de intervención frente a un 8,9% en los grupos de control; RR 0,86 (0,74-1,001). Este resultado proviene de 3 ECA, que enfrentan 3.765 pacientes con [dapa o empa] frente a 3.764 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción para el RR = 0,86 (0,32-2,29), no estadísticamente significativo, y la falta de información del DELIVER, estimamos una rebaja hasta MODERADA (**tabla M-2 11.01->nnt-2 11.01**).

**M3 11.01 Hospitalización por Insuficiencia cardíaca, Subgr [+ - FEVlr, sin DM2], en 19 meses:** Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre el 8% de eventos en los grupos de intervención frente a un 11,2% en los grupos de control; RR 0,72 (0,62-0,82); RAR 3,2% (1,99% a 4,26%); **NNT 31 (23 a 50) en 19 meses**. Este resultado proviene de 3 ECA, que enfrentan 3.765 pacientes con [dapa o empa] frente a 3.764 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, sin estimar rebaja por su intervalo de predicción, RR = 0,74 (0,63-0,88), estadísticamente significativo, pero estimando rebaja por la falta de información del DELIVER, estimamos una rebaja hasta MODERADA (**tabla M-3 11.01->nnt-3 11.01**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 31 se distribuyeron así: **a)** 28 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 (**tabla nnt-3 11.01**).

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 578 días (19 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 536 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 33 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** 9 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla 3dB-3 11.01**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 31, encontramos que, de cada 31 pacientes tratados: **a)** 28 no tendrán el evento durante los 19 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 2,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 19 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 9 meses en el grupo de control (**gráfico g-3 11.01**).

### 3º Subgrupos de Pacientes con o sin FEVI reducida, y con DM2 [+ - FEVlr, + DM2]

**M1 11.10 Mortalidad por todas las causas, Subgr [+ - FEVlr, + DM2], en 19 meses:** No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el 13,7% de eventos en los grupos de intervención frente a un 15,2% en los grupos de control; RR 0,90 (0,71-1,14). Este resultado proviene de 3 ECA, que enfrentan 3.149 pacientes con [dapa, empa o sota] frente a 3.150 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 72\%$  (alta). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, pero debido al intervalo de predicción RR 0,90 (0,84-9,63), a la falta de información del EMPEROR-Pres y DELIVER, y la alta heterogeneidad, estimamos una rebaja hasta un escalón imponderable (**tabla M-1 11.10->nnt-1 11.10**).

**M2 11.10 Mortalidad por causa cardiovascular, Subgr [+ - FEVlr, + DM2], en 18 meses:** No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el 9,7% de eventos en los grupos de intervención frente a un 10,4% en los grupos de control; RR 0,89 (0,79-1,02). Este resultado proviene de 4 ECA, que enfrentan 4.076 pacientes con [dapa, empa o sota] frente a 4.079 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción para el RR = 0,89 (0,67-1,18), no estadísticamente significativo, y la falta de información del DELIVER, estimamos una rebaja hasta MODERADA (**tabla M-2 11.10->nnt-2 11.10**).

**M3 11.10 Hospitalización por Insuficiencia cardíaca, Subgr [+ - FEVlr, + DM2], en 19 meses:** Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre el 12,4% de eventos en los grupos de intervención frente a un 16,9% en los grupos de control; 0,74 (0,66-0,82); RAR 4,49% (2,97% a 5,84%); **NNT 22 (17 a 34) en 19 meses**. Este resultado proviene de 3 ECA, que enfrentan 3.468 pacientes con [dapa o empa] frente a 3.465 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción RR = 0,78 (0,35-1,55), no estadísticamente significativo, sin estimar rebaja por su intervalo de predicción, RR = 0,74 (0,63-0,88), estadísticamente significativo, pero estimando rebaja por la falta de información de la cohorte completa [+ - FEVlr, + DM2] del SOLOIST, y del Subgr [+ - FEVlr, + DM2] del DELIVER, estimamos una rebaja hasta MODERADA (**tabla M-3 11.10->nnt-3 11.10**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 22 se distribuyeron así: **a)** 18 libres del evento en ambos grupos; **b)** 3 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 (**tabla nnt-3 11.10**).

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 578 días (19 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 516 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 49 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **13 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3dB-3 11.10**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 22, encontramos que, de cada 22 pacientes tratados: **a)** 18 no tendrán el evento durante los 19 meses en ambos grupos; **b)** 3 tendrán el evento tras 6,6 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 19 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 8 meses en el grupo de control (**gráfico g-3 11.10**).

### 4º Subgrupos de Pacientes con FEVI reducida, y sin DM2 [+ FEVlr, - DM2]

**M1 10.01 Mortalidad por todas las causas, Subgr [+ FEVlr, - DM2]:** No informan.

**M2 10.01 Mortalidad por causa cardiovascular Subgr [+ FEVlr, - DM2]:** No informan.

**M3 10.01 Hospitalización por Insuficiencia cardíaca, Subgr [+ FEVlr, - DM2], en 16 meses:** Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre el 8,9% de eventos en los grupos de intervención frente a un 12,7% en los grupos de control; RR 0,7 (0,59-0,83); RAR 3,86% (2,2% a 5,26%); **NNT 26 (19 a 46) en 16 meses.** Este resultado proviene de 2 ECA, que enfrentan 2.234 pacientes con [dapa o empa] frente a 2.245 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, estimando una rebaja hasta MODERADA por ser sólo 2 ECA, sin haber más en este momento +FEVlr -DM2. (**tabla M-3 10.01->nnt-3 10.01**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 26 se distribuyeron así: **a)** 23 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 (**tabla nnt-3 10.01**).

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)** 447 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 31 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **9 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3dB-3 10.01**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 26, encontramos que, de cada 26 pacientes tratados: **a)** 22 no tendrán el evento durante los 16 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 2,5 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-3 10.01**).

## 5º Subgrupos de Pacientes con FEVI reducida, y con DM2 [+ FEVlr, + DM2]

**M1 10.10 Mortalidad por todas las causas, Subgr [+ FEVlr, + DM2]:** No informan

**M2 10.10 Mortalidad por causa cardiovascular Subgr [+ FEVlr, + DM2]:** No informan.

**M3 10-10 Hospitalización por Insuficiencia cardíaca, Subgr [+ FEVlr, + DM2], en 16 meses:** Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre el 13,8% de eventos en los grupos de intervención frente a un 18,7% en los grupos de control; RR 0,74 (0,64-0,86) 4,83%; RAR 2,71% a 6,68%); **NNT 21 (15 a 37) en 16 meses.** Este resultado proviene de 2 ECA, que enfrentan 2.002 pacientes con [dapa o empa] frente a 1.993 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, sin estimar rebaja su intervalo de predicción, que es inestimable al ser 2 ECA, pero estimando rebaja por ser sólo 2 ECA, además de no haberse informado del subgrupo [+FEVlr +DM2] del SOLOIST, estimamos una rebaja hasta MODERADA (**tabla M-3 10.10->nnt-3 10.10**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 21 se distribuyeron así: **a)** 17 libres del evento en ambos grupos; **b)** 3 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 (**tabla nnt-3 10.10**).

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)** 430 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 46 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos

grupos; y **c)** 12 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla 3dB-3 10.10**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 21, encontramos que, de cada 21 pacientes tratados: **a)** 17 no tendrán el evento durante los 16 meses en ambos grupos; **b)** 3 tendrán el evento tras 5,6 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 7 meses en el grupo de control (**gráfico g-3 10.10**).

## **B) VARIABLES DE LOS BENEFICIOS NO EXPERIENCIALES informadas por los investigadores**

Las variables combinadas de los 5 ensayos clínicos originales son conceptos oscuros y confusos (en el campo científico de la epidemiología clínica), y además NO experienciales, porque nadie podría experimentar en carne propia o ajena una [Mortalidad-CV-o-Insuficiencia-Cardíaca], a la que podríamos apocopar como una ["Mor-C-VInscuCar"], porque la experiencia de una "Mor-C-VInscuCar" sería equívoca, dado que el que padece un evento tal no puede materialmente experimentar estar muerto o vivo (19).

Además de ello, las variables combinadas no son susceptibles de combinarse en un metaanálisis porque el resultado sintético obtenido es más oscuro, confuso y no experiencial que las originales, dado que cada una de las variables combinadas originales son distintas en su composición interior. Y eso es así porque los porcentajes de Mortalidad CV y de Insuficiencia cardíaca dentro de la variable combinada [Mortalidad-CV-o-Insuficiencia-Cardíaca] del primer ensayo clínico son distintos a los de la variable combinada con el mismo nombre del segundo, tercero, cuarto y quinto ensayo clínico.

Aunque los resultado sintéticos de variables combinadas no están conectados a pacientes corpóreos, los resultado sintéticos formalmente (matemáticamente) obtenidos fueron éstos:

**Nº de pacientes con un primer evento de [Mortalidad cardiovascular, Hospitalización por insuficiencia cardíaca, o Visita urgente por Insuficiencia cardíaca], en 21 meses:** 16,1% vs 20,1%; RR 0,80 (0,76-0,85); RAR 3,97%% (3,01% a 4.89%); **NNT 25 (20 a 33) en 21 meses**. Este resultado proviene de 4 ECA, que enfrentan 10.364 pacientes con [dapa o empa] frente a 10.361 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos MODERADA. Sin rebaja por su intervalo de predicción RR = 0,80 (0,71-0,91), y rebaja imponderable por las diferencias de definición en los 4 ECA, y por las diferencias en sus respectivos dintornos, estimamos una rebaja hasta un escalón imponderable.

## **C) VARIABLES DE LOS EFECTOS ADVERSOS EXPERIENCIALES informadas por los investigadores**

Aunque los conjuntos de efectos adversos se puedan metaanalizar formalmente, no garantizan una similitud entre los ensayos clínicos en las definiciones, búsqueda, obtención o confirmación de casos. En todo caso, los resultado sintéticos obtenidos son los siguientes:

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de [dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina] frente a [placebo] en los siguientes resultados sintéticos:

**M4 11.11 Cetoacidosis diabética:** 0,06% vs 0,08% en 21 meses

**M5 11.11 Eventos que conducen a amputación de miembro inferior:** 0,6% vs 0,7% en 21 meses.

**M6 11.11 Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia):** 1,1% vs 1,1% en 21 meses

**M7 11.11 Contracción del volumen del líquido extracelular:** 6,0% vs 5,4% en 19 meses.  
**M8 11.11 Fracturas óseas:** 3,1% vs 2,9% en 19 meses.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de [dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina] frente a [placebo] en los siguientes resultados sintéticos:

**M9 11.11 Infección del tracto urinario:** 5,8% vs 4,9%; RR 1,17 (1,03-1,33), RAR 0,83% (-1,64% a -0,13%); **NNT -120 (-795 a -61) en 19 meses**. Este resultado proviene de 4 ECA, que enfrentan 7.833 con [dapa, empa o sota] frente a 7.835 con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja), y un intervalo de predicción RR = 1,17 (0,88-1,56). Estimamos una validez BAJA de este resultado sintético (**tabla nnt-9 11.11**).

**M10 11.11 Hipotensión sintomática:** 6,2% vs 5,3%; RR 1,18 (1,01-1,38); RAR -0,95% (-1,98% a -0,07%); **NNT -105 (-1369 a -51) en 19 meses**. Este resultado proviene de 4 ECA, que enfrentan 5.464 con [dapa, empa o sota] frente a 5.467 con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja), y un intervalo de predicción RR = 1,18 (0,44-3,18). Estimamos una validez BAJA de este resultado sintético (**tabla nnt-10 11.11**).

3º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de [dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina] frente a [placebo] en los siguientes resultados sintéticos:

**M11 11.11 Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious"):** 42,8% vs 46,6%; RR 0,92 (0,88-0,95); RAR 3,8% (2,14% a 5,4%); **NNT 26 (19 a 47) en 21 meses**. Este resultado proviene de 5 ECA, que enfrentan 10.972 pacientes con [dapa, empa o sota] frente a 10.975 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  (baja). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos MODERADA, de la que estimamos una rebaja por: a) su intervalo de predicción para el RR = 0,92 (0,84-1,01), no estadísticamente significativo; b) no se garantiza la igualdad entre los 5 ECA en definición, búsqueda, obtención y confirmación; y c) en cada ECA esta variable es confusa en su dintorno porque es la suma total de eventos que no son iguales en su grado de gravedad, por lo que de su número no se puede inferir la especie de la que proviene. Estimamos una validez BAJA de este resultado sintético (**tabla nnt-11 11.11**).

-----  
Todos los resultados pueden verse en detalle en las **tablas M** (con los metaanálisis,  $I^2$  e intervalo de predicción); **tablas M-> nnt** (con los metaanálisis en detalle hasta el nnt); **tablas nnt y 3tB** (con los NNT y los "3 tiempos biográficos"); y en 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 en la parte derecha de las tablas nnt.

## REFERENCIAS

### DAPA-HF

1. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, on behalf of the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
2. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, et al. Effect of dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JAMA. 2020 Apr 14;323(14):1353-1368.

### **EMPEROR-Reduced**

3. Packer M, Anker SD, Butler J, on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021 Jan 26;143(4):337-349.

### **SOLOIST-WHF**

5. 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.
6. Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, on behalf of the SOLOIST-WHF committees and investigators. Effect of sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure : A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2021 Aug;174(8):1065-1072.

### **EMPEROR-Preserved**

7. Anker SD, Butler J, Filippatos G, on behalf of the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
8. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, et al. empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation.* 2022 Aug 30;146(9):676-686.

### **DELIVER**

9. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, on behalf of the DELIVER Trial Committees and Investigators. dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.
10. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, on behalf of the DELIVER investigators. dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023 Jan 1;8(1):56-65.

-----  
11. Miguel Ángel Martín de la Nava. *VIÑETA DEL ECA DAPA-HF: Eventos CV y renales en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida, con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Dapagliflozina frente a Placebo, durante 17 meses.* Web evalmed.es, 18-abr-2021. Disponible en <http://evalmed.es/2021/04/18/vn-eca-dapa-hf/>

12. Miguel Ángel Martín de la Nava. *VIÑETA DEL ECA EMPEROR-Reduced: Eventos CV y renales en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida, con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Empagliflozina frente a Placebo, durante 15 meses.* Web evalmed.es, 18-abr-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/04/18/vn-eca-emperor-reduced/>

13. *VIÑETA DEL ECA 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.* Web evalmed.es, 18-sep-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/09/18/vn-eca-soloist-whf/>

14. *VIÑETA DEL ECA EMPEROR-Preserved: Eventos CV y renales en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI preservada [≥ 45%], con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Empagliflozina frente a Placebo, durante 24 meses.* Web evalmed.es, 20-sep-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/09/20/vn-eca-emperor-preserved/>

15. Asunción Bacaicoa López-Sabando. *VIÑETA DEL ECA DELIVER: Mortalidad CV y Hospitalización por Insuficiencia cardíaca en pacientes con Insuficiencia cardíaca crónica, y FEVI 40-49% (medianamente reducida) ó >50% (preservada), a cuyo tratamiento estándar se añade Dapagliflozina frente a Placebo, durante 26 meses.* Web evalmed.es, 12-nov-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/11/12/vn-eca-deliver/>

-----  
17. 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/>

18. 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 Categorical 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/>

19. 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 a 3 (beneficios) y 4 a 11 (efectos adversos): NNT de cada variable obtenido desde el RR sintético calculado por Metaanálisis, con expresión adicional de los 3 destinos del NNT (3dNNT) en las casillas S, T y U de la línea 3.					
RevLit y MA, SECA, InsCar [3 Glifloz vs Pl]	Grupo Gliflozinas, n <sub>i</sub> = Nº participantes según se informa para cada línea	Grupo Placebo, n <sub>c</sub> = Nº participantes según se informa para cada línea	Cálculos desde cada RR (por efectos aleatorios) obtenido en el cada metaanálisis respectivo, desde M-1->nnt-1 hasta M-3->nnt-3 para los beneficios, y desde M-4->nnt-4 a M-11->nnt-11 para los efectos adversos		
Tiempo de seguimiento, según se informa para cada línea	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)

Nº de ECA combinados Gliflozinas Involucradas	Nº de participantes: n <sub>i</sub> vs n <sub>c</sub>	Índice de heterogeneidad	Estimación de la validez GRADE de la evidencia (resultado)
---	---	--------------------------	--

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
Nº de personas con el evento que se está midiendo por cada 100 tratadas con	
Gliflozinas	Placebo

Tabla 3tB-1 a 3: 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

**Variables experienciales de los beneficios informados por los investigadores en las cohortes completas: pacientes [+ - FEVI reducida, + - DM2]**

nnt-1 11.11	Mortalidad por todas las causas [+ - FEVIR, + - DM2], en 20,69 meses	13,8%	14,8%	0,93 (0,87-0,99)	1,04% (0,11% a 1,9%)	97 (53 a 878)	5 ECA	dap, emp, sot, emp, dap	10.972 vs 10.975	I <sup>2</sup> = 0%	Moderada	14	15
nnt-2 11.11	Mortalidad por causa cardiovascular [+ - FEVIR, + - DM2], en 20,69 meses	8,3%	9,5%	0,88 (0,81-0,96)	1,12% (0,38% a 1,8%)	89 (56 a 263)	5 ECA	dap, emp, sot, emp, dap	10.972 vs 10.975	I <sup>2</sup> = 0%	Moderada	8	9
nnt-3 11.11	Hospitalización por Insuficiencia cardíaca [+ - FEVIR, + - DM2], en 20,38 meses	10,3%	13,8%	0,74 (0,69-0,8)	3,53% (2,73% a 4,26%)	28 (23 a 37)	4 ECA	dap, emp, emp, dap	10.364 vs 10.361	I <sup>2</sup> = 0%	Alta-Moderada	10	14

19,3	0,1	1,6	21	meses
19,9	0,1	1,0	21	meses
19,2	0,4	1,4	21	meses

**Variables experienciales de los beneficios informados por los investigadores en los Subgrupos [+ - FEVI reducida, - DM2]**

nnt-1 11.01	Mortalidad por todas las causas, Subgr [+ - FEVIR, sin DM2], en 21 meses	11,4%	12,5%	0,91 (0,79-1,05)	1,11% (-0,62% a 2,62%)	90 (38 a -162)	2 ECA	dap, emp	2.829 vs 2.826	I <sup>2</sup> = 0%	??????	11	12
nnt-2 11.01	Mortalidad por causa cardiovascular, Subgr [+ - FEVIR, sin DM2], en 19 meses	7,7%	8,9%	0,86 (0,74-1,001)	1,24% (-0,01% a 2,32%)	80 (43 a -18385)	3 ECA	dap, emp, emp	3.765 vs 3.764	I <sup>2</sup> = 0%	Moderada-Baja	8	9
nnt-3 11.01	Hospitalización por Insuficiencia cardíaca, Subgr [+ - FEVIR, sin DM2], en 19,33 meses	8,9%	12,8%	0,7 (0,59-0,83)	3,86% (2,2% a 5,26%)	26 (19 a 46)	3 ECA	dap, emp, emp	3.765 vs 3.764	I <sup>2</sup> = 0%	Moderada	8	11

			21	meses
			19	meses
17,6	0,3	1,1	19	meses

**Variables experienciales de los beneficios informados por los investigadores en los Subgrupos [+ - FEVI reducida, + DM2]**

nnt-1 11.10	Mortalidad por todas las causas, Subgr [+ - FEVIR, con DM2], en 19 meses	13,7%	15,2%	0,90 (0,71-1,14)	1,51% (-2,18% a 4,42%)	66 (23 a -46)	3 ECA	dap, sot, emp	3.149 vs 3.150	I <sup>2</sup> = 72%	??????	14	15
nnt-2 11.10	Mortalidad por causa cardiovascular, Subgr [+ - FEVIR, con DM2], en 18 meses	9,7%	10,8%	0,89 (0,79-1,02)	1,14% (-0,19% a 2,31%)	88 (43 a -536)	4 ECA	dap, emp, emp, dap	4.076 vs 4.079	I <sup>2</sup> = 0%	Moderada	10	11
nnt-3 11.10	Hospitaliz por Insuficiencia cardíaca, Subgr [+ - FEVIR, con DM2], en 19,43 meses	12,5%	17,0%	0,74 (0,66-0,82)	4,49% (2,97% a 5,84%)	22 (17 a 34)	3 ECA	dap, emp, emp	3.468 vs 3.465	I <sup>2</sup> = 0%	Moderada	12	17

			19	meses
			18	meses
17,0	0,4	1,6	19	meses

**Variables experienciales de los beneficios informados por los investigadores en los Subgrupos [+ FEVI reducida, - DM2]**

nnt-3 10.01	Hospitaliz por Insuficiencia cardíaca, Subgr [con FEVIR, sin DM2], en 16,16 meses	8,9%	12,8%	0,7 (0,59-0,83)	3,86% (2,2% a 5,26%)	26 (19 a 46)	2 ECA	dap, emp	2.234 vs 2.245	I <sup>2</sup> = 0%	Moderada	9	13
----------------	---	------	-------	-----------------	----------------------	--------------	-------	----------	----------------	---------------------	----------	---	----

14,7	0,3	1,0	16	meses
------	-----	-----	----	-------

**Variables experienciales de los beneficios informados por los investigadores en los Subgrupos [+ FEVI reducida, + DM2]**

nnt-3 10.10	Hospitaliz por Insuficiencia cardíaca, Subgr [con FEVIR, con DM2], en 16,07 meses	13,9%	18,7%	0,74 (0,64-0,86)	4,83% (2,71% a 6,68%)	21 (15 a 37)	2 ECA	dap, emp	2.002 vs 1.993	I <sup>2</sup> = 0%	Moderada	14	19
----------------	---	-------	-------	------------------	-----------------------	--------------	-------	----------	----------------	---------------------	----------	----	----

14,1	0,4	1,5	16	meses
------	-----	-----	----	-------

**Abreviaturas:** CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EA: efecto/s adverso/s; ECA: estudio controlado aleatorizado (ensayo clínico); FEVI: fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; FEVIR: FEVI reducida o <40%; IC: intervalo de confianza; ml/min: mililitros por minuto; **Mort:** mortalidad por todas las causas; **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 en el metaanálisis; **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; **dapa:** dapagliflozina; **sota:** sotagliflozina; **empa:** empagliflozina.

Índice de Heterogeneidad I<sup>2</sup>: 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada; 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta





**Gráfico g-3 11.11 [InsCar, + - FEVlr, + - DM2]: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Hospitalización por Insuficiencia cardíaca (InsCar)", en pacientes [+ - FEVlr, + - DM2], durante un seguimiento de 21 meses.**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	28	3	1	24
	13,5	39	12,7	44
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 28 del grupo Interv	meses de los 28 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	1,45	41		51
PtSLEv por la intervención	0,37		547	
tSLEv sin la intervención	19,18			537
	21,00	588		588

RevLit y MA SECA, InsCar [3 Glifloz vs Pl]

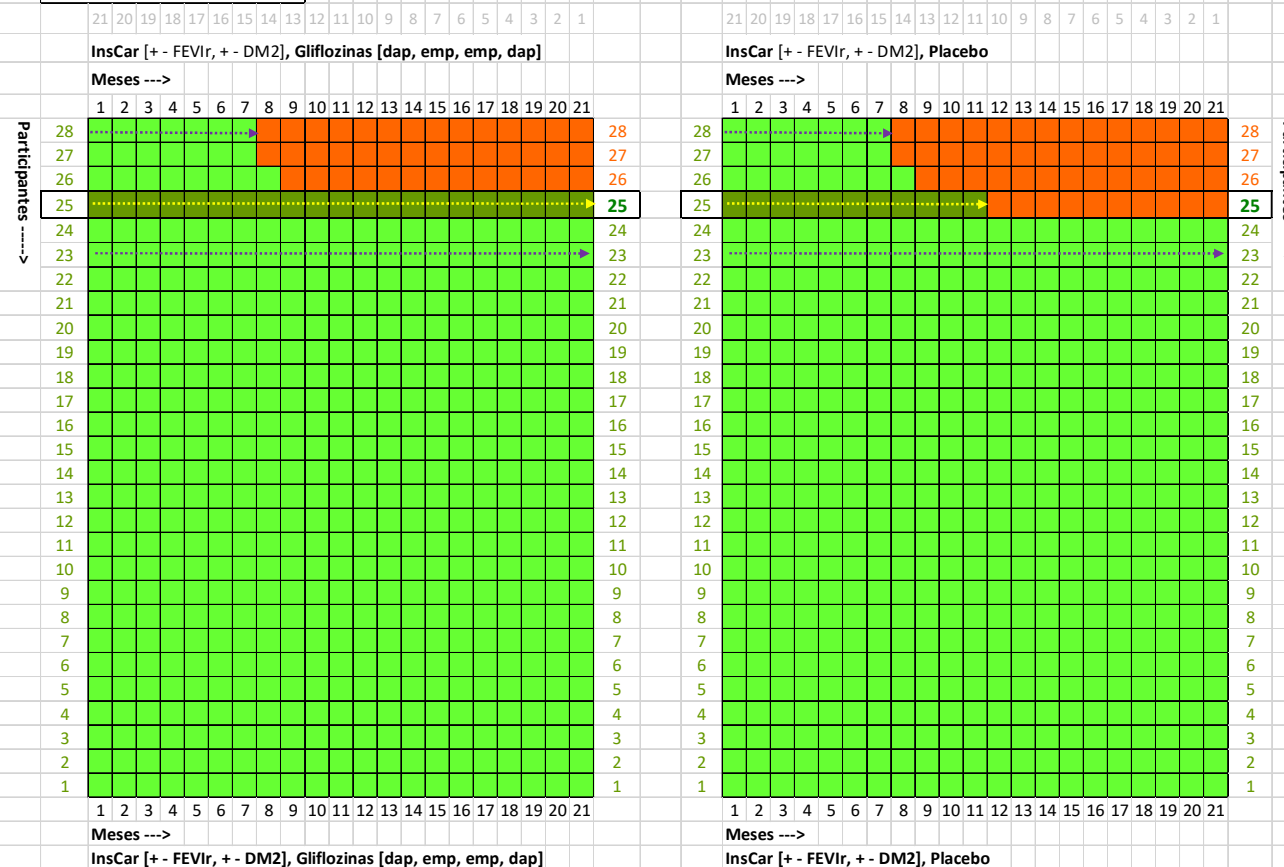
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	525	504
	22,4	33,1

NOTA:  
 puede representarse llegando los 28 pacientes, a los 21 meses

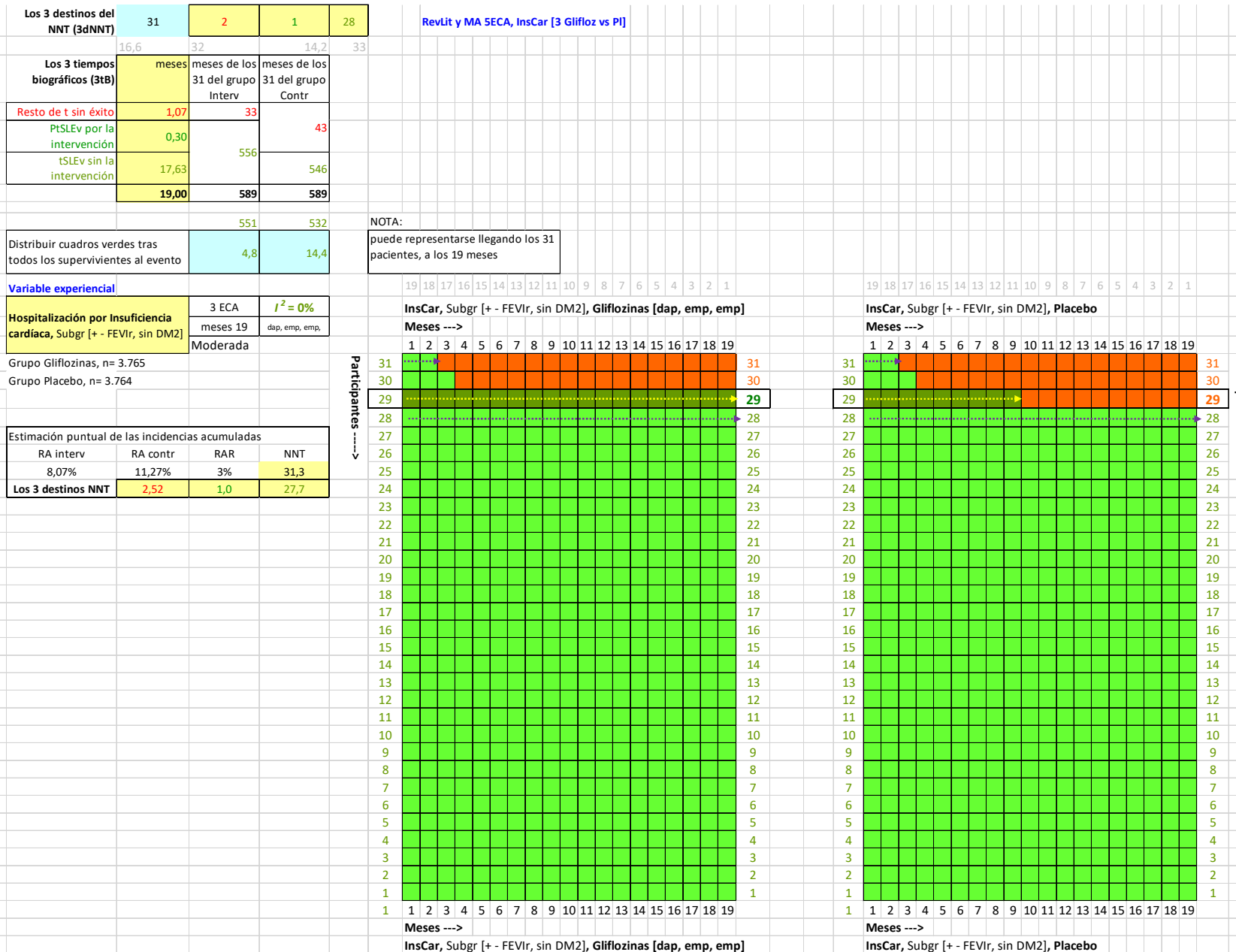
Variable experiencial		
Hospitalización por Insuficiencia cardíaca [+ - FEVlr, + - DM2]	4 ECA meses 21 Alta-Moderada	$I^2 = 0\%$ dap, emp, emp, dap

Grupo Gliflozinas, n= 10.364  
 Grupo Placebo, n= 10.361  
 10.364 vs 10.361

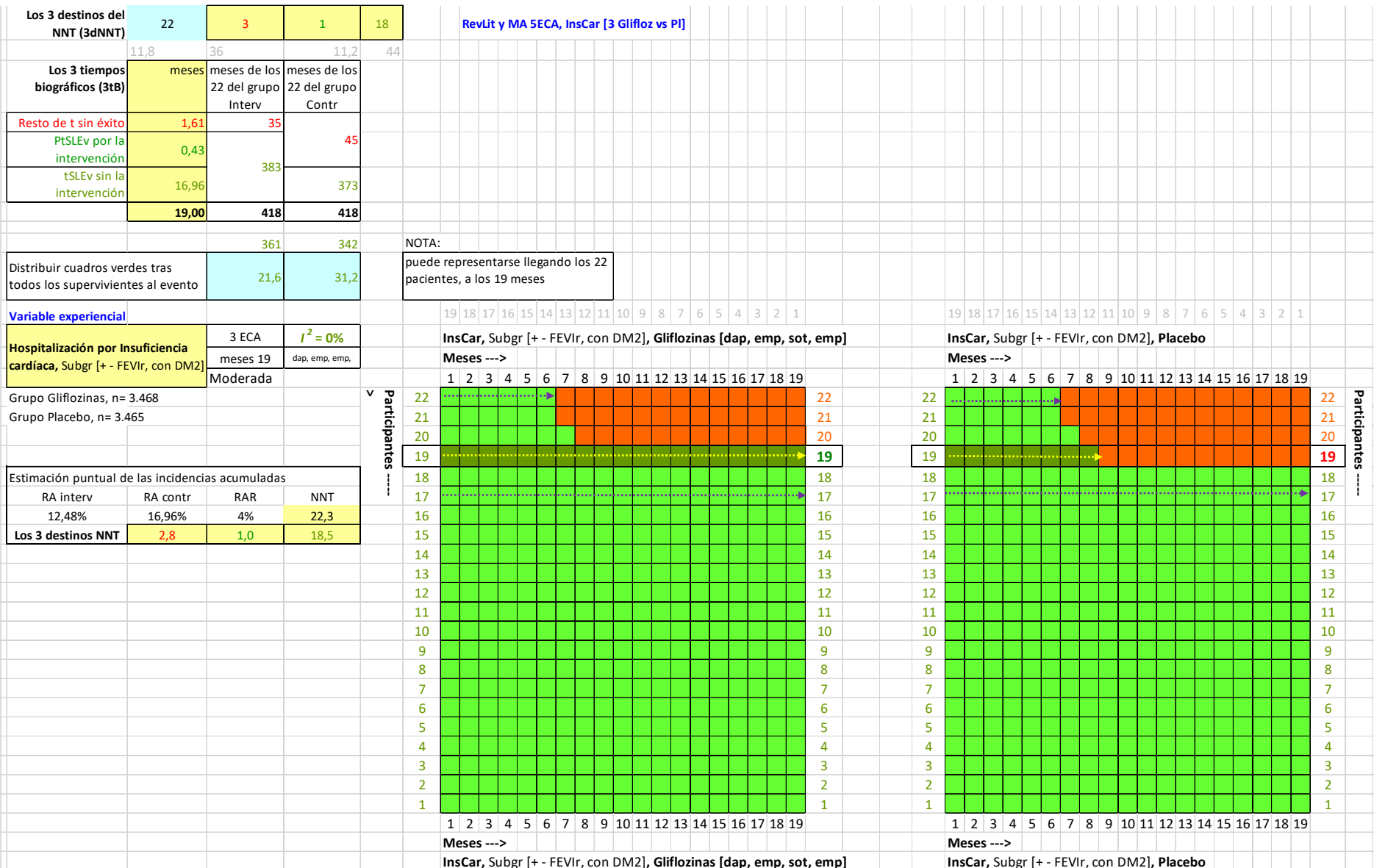
Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
10,28%	13,80%	4%	28,4
Los 3 destinos NNT	2,9	1,0	24,5



**Gráfico g-3 11.01 [InsCar, Subgr + - FEVlr, - DM2]: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Hospitalización por Insuficiencia cardíaca (InsCar)", en pacientes del Subgrupo [+ - FEVlr, - DM2], durante un seguimiento de 19 meses.**



**Gráfico g-3 11.10 [InsCar, Subgr + - FEVlr, + DM2]: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Hospitalización por Insuficiencia cardíaca (InsCar)", en pacientes del Subgrupo [+ - FEVlr, + DM2], durante un seguimiento de 21 meses.**



**Gráfico g-3 10.01 [InsCar, Subgr + FEVlr, - DM2]: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Hospitalización por Insuficiencia cardíaca (InsCar)", en pacientes del Subgrupo [+ FEVlr, - DM2], durante un seguimiento de 19 meses.**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	26	2	1	23
Resto de t sin éxito	1,02	27		
PtSLEv por la intervención	0,31			35
tSLEv sin la intervención	14,67			381
	16,00	416		416

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	5,4	13,4
---	-----	------

NOTA:  
 puede representarse llegando los 26 pacientes, a los 16 meses

Variable experiencial	2 ECA	$I^2 = 0\%$
Hospitalización por Insuficiencia cardíaca, Subgr [+ FEVlr, - DM2]	meses 16	dap, emp,
	Moderada	

Grupo Gliflozinas, n= 2.234  
 Grupo Placebo, n= 2.245

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
8,93%	12,78%	4%	26,0
Los 3 destinos NNT	2,32	1,0	22,7

RevLit y MA SECA, InsCar [3 Glifloz vs PI]

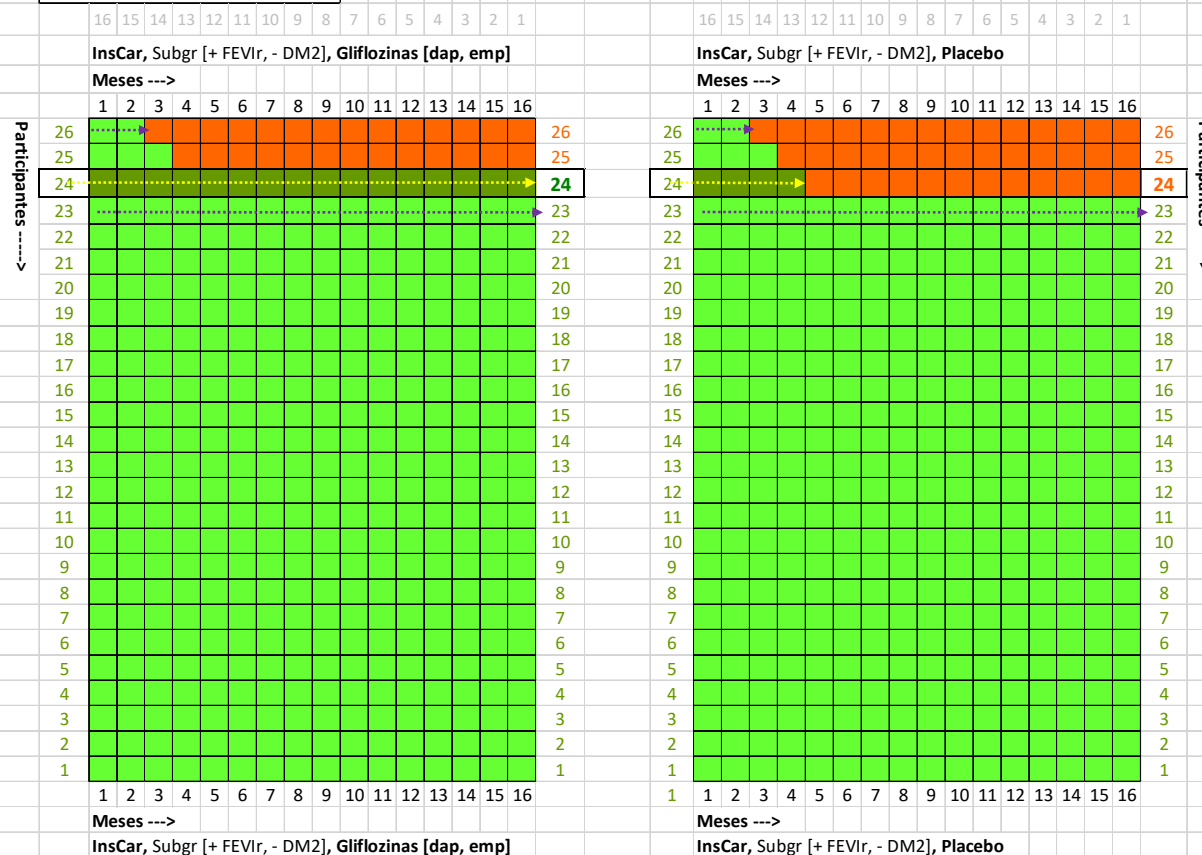




Tabla nnt-1 a 3 (beneficios) y 4 a 11 (efectos adversos): NNT de cada variable obtenido desde el RR sintético calculado por Metaanálisis, con expresión adicional de los 3 destinos del NNT (3dNNT) en las casillas S, T y U de la línea 3.						Hoja información al usuario que no se maneja con los IC						
RevLit y MA, 5ECA, InsCar [3 Glifloz vs Pl]	Grupo Gliflozinas, n <sub>i</sub> = Nº participantes según se informa para cada línea	Grupo Placebo, n <sub>c</sub> = Nº participantes según se informa para cada línea	Cálculos desde cada RR (por efectos aleatorios) obtenido en el cada metaanálisis respectivo, desde M-1->nnt-1 hasta M-3->nnt-3 para los beneficios, y desde M-4->nnt-4 a M-11->nnt-11 para los efectos adversos			Nº de ECAs combinados	Gliflozinas involucradas	Nº de participantes: n <sub>i</sub> vs n <sub>c</sub>	Índice de heterogeneidad	Estratificación de la validez GRADE de la evidencia (resultado)	Nº de personas con el evento que se está midiendo por cada 100 tratadas con	
Tiempo de seguimiento, según se informa para cada línea	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)						Gliflozinas	Placebo

Tabla 3tB-1 a 3: 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

**Variables experienciales de los efectos adversos informados por los investigadores en las cohortes completas: pacientes [+ - FEVI reducida, + - DM2]**

nnt-4 11.11	Cetoacidosis diabética, en 20,69 meses	0,06%	0,08%	0,69 (0,25-1,95)	0,03% (-0,08% a 0,06%)	3978 (1612 a -1272)	5 ECA	dap, emp, sot, emp, dap	10.972 vs 10.975	I <sup>2</sup> = 0%	Moderada-Baja	0,1	0,1	21	meses
nnt-5 11.11	Eventos que conducen a amputación de miembro inferior, en 20,69 meses	0,6%	0,7%	0,9 (0,64-1,27)	0,06% (-0,18% a 0,23%)	1617 (433 a -569)	5 ECA	dap, emp, sot, emp, dap	10.972 vs 10.975	I <sup>2</sup> = 0%	Moderada-Baja	0,6	0,6	21	meses
nnt-6 11.11	Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia), en 20,69 meses	1,1%	1,1%	0,98 (0,76-1,27)	0,02% (-0,3% a 0,26%)	5267 (382 a -339)	5 ECA	dap, emp, sot, emp, dap	10.972 vs 10.975	I <sup>2</sup> = 1%	Moderada-Baja	1	1	21	meses
nnt-7 11.11	Contracción del volumen del líquido extracelular, en 19,45 meses	6,0%	5,4%	1,1 (0,97-1,24)	-0,53% (-1,32% a 0,17%)	-189 (594 a -76)	4 ECA	dap, emp, sot, emp, dap	7.968 vs 7.978	I <sup>2</sup> = 0%	Baja	6	6	19	meses
nnt-8 11.11	Fracturas óseas, en 18,57 meses	3,1%	2,9%	1,06 (0,88-1,26)	-0,16% (-0,76% a 0,34%)	-610 (297 a -131)	4 ECA	dap, emp, sot, emp	7.833 vs 7.835	I <sup>2</sup> = 0%	Baja	3	3	19	meses
nnt-9 11.11	Infección del tracto urinario, en 18,57 meses	5,8%	4,9%	1,17 (1,03-1,33)	-0,83% (-1,64% a -0,13%)	-120 (-795 a -61)	4 ECA	dap, emp, sot, emp	7.833 vs 7.835	I <sup>2</sup> = 0%	Baja	6	5	19	meses
nnt-10 11.11	Hipotensión sintomática, en 19,26 meses	6,2%	5,3%	1,18 (1,01-1,38)	-0,95% (-1,98% a -0,07%)	-105 (-1369 a -51)	3 ECA	emp, sot, emp	5.464 vs 5.467	I <sup>2</sup> = 0%	Baja	6	5	19	meses
nnt-11 11.11	Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious"), en 20,69 meses	42,8%	46,6%	0,92 (0,88-0,95)	3,8% (2,14% a 5,4%)	26 (19 a 47)	5 ECA	dap, emp, sot, emp, dap	10.972 vs 10.975	I <sup>2</sup> = 0%	Baja	43	47	21	meses

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EA: efecto/s adverso/s; ECA: estudio controlado aleatorizado (ensayo clínico); FEVI: fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; FEVIr: FEVI reducida o <40%; IC: intervalo de confianza; ml/min: mililitros por minuto; Mort: mortalidad por todas las causas; 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 en el metaanálisis; 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; dapa: dapagliflozina; sota: sotagliflozina; emp: empagliflozina.

Índice de Heterogeneidad I<sup>2</sup>: 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada; 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta