

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

SELECT: Mortalidad y morbi-mortalidad CV en pacientes con enfermedad CV e IMC 33 Kg/m², a cuya medicación de base se añade Semaglutida frente a Placebo en inyección SC semanal, durante 40 meses.

Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, on behalf of the SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 Nov 11. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EA: efecto/s adverso/s; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; Mort CV: Mortalidad por causa cardiovascular; NNT: número necesario a tratar para evitar el evento en un 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); SC: subcutánea; sem: semana; 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%, salvo que se indique expresamente otro. Por ejemplo, un RR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir RR 0,69 (IC 95%, 0,59-0,81).

INTRODUCCIÓN: Semaglutida, un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (glucagon-like peptide-1, GLP-1), ha mostrado, en administración subcutánea de 0,5 ó 1 mg semanal, algunos beneficios en pacientes con diabetes, durante 2 años de seguimiento¹.

Y sin diabetes, en una revisión con metaanálisis de 6 ensayos clínicos, la administración subcutánea semanal de 2,4 mg de Semaglutida, desde los 103,6 Kg en el inicio, ha mostrado una reducción del peso corporal de 12,2 Kg más que Placebo, si bien durante un tiempo de seguimiento sólo de 1,25 años (15 meses), sin estudiar si se esta reducción del peso se mantiene en un tiempo mayor, pues es donde algunos otros tratamientos para reducir peso pierden parte de su eficacia.

Cambios en el Peso corporal desde el inicio hasta los 1,25 años (15 meses) de seguimiento, en participantes con un promedio de 46,5 años de edad, 103,6 Kg de peso, sin diabetes, según los resultados de la Revisión y Metaanálisis de 6 ensayos clínicos de Qin et al, 2023 (*)

	Semaglutida (2,4 mg/sem, SC); n _i = 2.561	Placebo (2,4 mg/sem, SC); n _c = 1.399	Diferencia de Medias (IC 95 % obtenido en el metaanálisis)
	Media de los participantes	Media de los participantes	
Peso promedio, Kg			
En el inicio del ensayo (T ₀)	103,6	103,6	
A los 1,25 años (T _{1,25})	90,0	102,2	-12,21 (-11,13 a -13,28)
Diferencia entre los tiempos T _{1,25} y T ₀	-13,6	-1,4	

(*) Qin W, Yang J, Deng C, Ruan Q, Duan K. Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. Diabetes Obes Metab. 2023 Nov 28. doi: 10.1111/dom.15386. Epub ahead of print. PMID: 38016699.

Sin embargo se desconoce si, en ausencia de diabetes, Semaglutida puede reducir el riesgo cardiovascular asociado a la pérdida de peso en individuos con sobrepeso u obesidad. El ensayo SELECT se ha diseñado y llevado a cabo para averiguarlo.

OBJETIVO: Comparar el “Primer evento de [Mortalidad Cardiovascular, Infarto agudo de miocardio o Ictus]” en pacientes de 62 años con enfermedad CV, IMC 33 Kg/m² y sin DM2, a cuya medicación de base se añade Semaglutida frente a Placebo en inyección SC semanal, durante un tiempo de seguimiento que resultó ser de 40 meses.

¹ VIÑETA DEL ECA SUSTAIN-6: Prevención de Eventos CV en pacientes DM2 con Enf CV o ERC en un 83% de los mismos, tras ser tratados durante 2,1 años con antidiabéticos a los que se añade Semaglutida frente a Placebo. [Marso et al, 2016]. Disponible en: <https://evalmed.es/2020/06/20/vineta-eca-sustain-6/>

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 8.803 asignados a Semaglutida y 8.801 asignados a Placebo, durante una media de 34 meses de tratamiento y 40 meses de seguimiento.

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

Dado que la clase de verdad³ de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez⁴ 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 experienciales⁵

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos durante 40 meses de seguimiento en las variables: **1) Mortalidad por causa cardiovascular:** con un 2,5% de pacientes en el grupo de Semaglutida frente a un 2,9% en el grupo de Placebo; **2) Ictus NO fatal:** 1,7% vs 1,8%; **3) Hospitalización por angina inestable:** 1,2% vs 1,4%, **4) Hospitalización o visita a urgencias por insuficiencia cardíaca:** 1,1% vs 1,4%.

La validez del resultado o evidencia de estas 3 variables la hemos estimado ALTA-MODERADA.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Semaglutida frente a Placebo en la incidencia de:

1. Mortalidad por cualquier causa: Hubo un 4,26% de eventos en el grupo de Semaglutida frente a un 5,2% en el grupo de Placebo; RR 0,82 (0,72-0,94); RAR 0,94% (0,31% a 1,57%); **NNT 106 (64 a 318) en 40 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 106 se distribuyeron así: **a)** 100 libres del evento en ambos grupos; **b)** 5 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 1.218 días (40 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1.189 días (38,8 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 32 días (1 mes) de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **6 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 106, encontramos que, de cada 106 pacientes tratados: **a)** 100 no tendrán el evento durante los 40 meses en ambos grupos; **b)** 5 tendrán el evento tras 18 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los

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.

³ 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/>

⁴ 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/>

⁵ 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/>

40 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 21 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.1**).

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

2. Infarto agudo de miocardio NO fatal: Hubo un 2,6% de eventos en el grupo de Semaglutida frente a un 3,6% en el grupo de Placebo; RR 0,73 (0,62-0,86); RAR 1% (0,48% a 1,52%); **NNT 100 (66 a 208) en 40 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 100 se distribuyeron así: **a)** 96 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.

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 1.218 días (40 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1.189 días (39 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 22 días (0,7 meses) de *tiempo medio con el Evento*, y *por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **6 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 100, encontramos que, de cada 100 pacientes tratados: **a)** 96 no tendrán el evento durante los 40 meses en ambos grupos; **b)** 3 tendrán el evento tras 15,3 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 40 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 20 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.2**).

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

3. Revascularización coronaria: Hubo un 5,4% de eventos en el grupo de Semaglutida frente a un 6,9% en el grupo de Placebo; RR 0,78 (0,69-0,87); RAR 1,54% (0,82% a 2,24%); **NNT 65 (45 a 121) en 40 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 65 se distribuyeron así: **a)** 61 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.

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 1.218 días (40 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1.166 días (38,3 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 42 días (1,6 meses) 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 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 65, encontramos que, de cada 65 pacientes tratados: **a)** 61 no tendrán el evento durante los 40 meses en ambos grupos; **b)** 3 tendrán el evento tras 10 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 40 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 20 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.3**).

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

Variables de resultados en salud NO experienciales

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos durante 40 meses de seguimiento en las variables: **1) Primer evento de [Hospitalización, o Visita a urgencias por insuficiencia cardíaca]:** 1,1% vs 1,4%.

La validez del resultado o evidencia de esta variables la hemos estimado ALTA-MODERADA

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Semaglutida en:

1. Primer evento de **[Mortalidad CV, Infarto agudo de miocardio, o Ictus]**, con un 6,4% frente a un 7,9% de primeros eventos; **NNT 67 (44 a 136) en 40 meses (tabla nnt-1)**. Aparte de que esta variable combinada es un concepto científico oscuro y confuso, y no experiencial, además es una *apariencia falaz de presencia (de beneficio)*, pues aparenta tener beneficio en la Mortalidad cardiovascular, a pesar de que no lo habían mostrado como variable individual. Las variables

individuales que componen esta variable combinada explican y aclaran más separadas que yuxtapuestas, porque su yuxtaposición oscurece y confunde.

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

2. Primer evento de **[Mortalidad CV, o Insuficiencia cardíaca]**, con un 3,4% frente a un 4,1% de primeros eventos; **NNT 144 (80 a 770) en 40 meses (tabla nnt-1)**. Aparte de que esta variable combinada es un concepto científico oscuro y confuso, y no experiencial, además es una *aparición falaz de presencia (de beneficio)*, pues aparenta tener beneficio en la Mortalidad cardiovascular y en la Insuficiencia cardíaca, a pesar de que no los habían mostrado como variables individuales. Las variables individuales que componen esta variable combinada explican y aclaran más separadas que yuxtapuestas, porque su yuxtaposición oscurece y confunde.

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

Efectos adversos (EA) informados por los investigadores

1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en: **a)** Trastornos del sistema nervioso graves-serious (5% vs 5,6%); **b)** Tumores benignos y malignos graves-serious (4,6% vs 4,6%); **c)** Trastornos gastrointestinales graves-serious (3,8% vs 3,6%); **d)** Trastornos relacionados con la vesícula biliar (2,7% vs 2,3%); **e)** Enfermedad renal aguda (1,9% vs 2,2%); **f)** Pancreatitis aguda (0,2% vs 0,3%).

2. Se encontraron diferencias a favor del grupo de Semaglutida: **a)** Trastornos cardíacos graves (11,5% vs 13,5%); **b)** Infecciones e infestaciones graves-serious (7,1% vs 8,4%); **c)** Procedimientos médicos y quirúrgicos-serious (4,9% vs 6,2%).

3. Se encontraron diferencias en contra del grupo de Semaglutida: **a)** Trastornos gastrointestinales que conducen a la discontinuación del tratamiento (10% vs 2%); **b)** Trastornos del sistema nervioso que conducen a la discontinuación (1,4% vs 1%); **c)** Trastornos del metabolismo y nutrición que conducen a la discontinuación (1,2% vs 0,3%); **d)** Trastornos generales y en el sitio de administración que a la discontinuación (1,2% vs 0,5%).

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 ALTA-MODERADA para los preespecificados como de especial interés, y MODERADA para el resto de los informados.

NOTA: Los investigadores no han investigado efectos secundarios relacionados con los GLP-1 como la gastroparexia, la obstrucción intestinal y el cáncer específico de tiroides.

Variables intermedias y/o de laboratorio desde el inicio hasta el mes 24

Como se muestra en la **tabla DifMed-1**, los cambios desde el inicio hasta el mes 24 fueron: **a)** Índice de Masa Corporal: -9,9% en el grupo de Semaglutida vs 0,88% en el grupo de Placebo; **b)** Circunferencia de la cintura: -7,5 cm vs -1 cm; **c)** Hemoglobina glicosilada -0,31% vs 0,01%; **d)** Presión arterial sistólica: -3,8 mm Hg vs -0,5 mm Hg; **e)** Presión arterial diastólica: -1 mm Hg vs -0,5 mm Hg; **f)** Frecuencia cardíaca: +3,8 latidos/min vs +0,9 latidos/min.

ES DESTACABLE DECIR que los investigadores informan los cambios sólo hasta el mes 24, pero no informan los cambios hasta el mes 34 de tratamiento ni hasta el mes 40 de seguimiento del presente ensayo clínico.

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.

Tabla nnt-1: Pacientes de 62 años (DE 9) con enfermedad CV, Índice de masa corporal 33 Kg/m ² (DE 5), y sin diabetes.						
ECA SELECT, seguim 39,8 meses (según dicen los autores)	Semaglutida (2,4 mg/sem, SC); n = 8.803	Placebo (2,4 mg/sem, SC); n = 8.801	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Variables experienciales

Mortalidad por cualquier causa	375/8803 (4,26%)	458/8801 (5,2%)	0,82 (0,72-0,94)	0,94% (0,31% a 1,57%)	106 (64 a 318)	84%
Mortalidad por causa cardiovascular	223/8803 (2,53%)	262/8801 (2,98%)	0,85 (0,71-1,01)	0,44% (-0,04% a 0,93%)	225 (108 a -2354)	44%
Infarto agudo de miocardio NO fatal	234/8803 (2,66%)	322/8801 (3,66%)	0,73 (0,62-0,86)	1% (0,48% a 1,52%)	100 (66 a 208)	97%
Ictus NO fatal	154/8803 (1,75%)	165/8801 (1,87%)	0,93 (0,75-1,16)	0,13% (-0,27% a 0,52%)	798 (192 a -369)	9%
Hospitalización por angina inestable	109/8803 (1,24%)	124/8801 (1,41%)	0,88 (0,68-1,13)	0,17% (-0,17% a 0,51%)	586 (196 a -587)	17%
Revascularización coronaria	473/8803 (5,37%)	608/8801 (6,91%)	0,78 (0,69-0,87)	1,54% (0,82% a 2,24%)	65 (45 a 121)	99%

Variables NO experienciales

1 ^{er} evento de [Hospitalización ó Visita a Urgencias por insuficiencia cardíaca] <small>insucarHospSióNo</small>	97/8803 (1,1%)	122/8801 (1,39%)	0,79 (0,61-1,04)	0,28% (-0,05% a 0,61%)	352 (163 a -2109)	40%
1 ^{er} evento de [Mortalidad CV ó Insuficiencia cardíaca] <small>MortCvinsucar</small>	300/8803 (3,41%)	361/8801 (4,1%)	0,83 (0,71-0,97)	0,69% (0,13% a 1,26%)	144 (80 a 770)	68%
Variable Primaria: 1 ^{er} evento de [Mortalidad CV, Infarto agudo de miocardio ó Ictus] <small>MortCviamictus</small>	569/8803 (6,46%)	701/8801 (7,97%)	0,81 (0,73-0,9)	1,5% (0,74% a 2,27%)	67 (44 a 136)	97%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; 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).

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 40 meses por cada 100 tratados con:	
Semaglutida	Placebo

4,3	5,2
3	3
2,7	3,7
1,8	1,8
1,3	1,3
5,4	6,9

1,2	1,2
3,4	4,1
6	8

Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biograficos 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

38,8	0,2	1,0	40	meses
39,3	0	0,6	40	meses
39,1	0,2	0,7	40	meses
39,6	0	0,4	40	meses
39,7	0	0,3	40	meses
38,3	0,3	1,4	40	meses

39,7	0	0,3	40	meses
39,0	0,1	0,8	40	meses
38,1	0,3	1,6	40	meses

Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES, sin especificar los que ellos atribuyen a los tratamientos mediante determinadas operaciones posteriores a su recogida.

ECA SELECT, seguim 39,8 meses (según dicen los autores)	Semaglutida (2,4 mg/sem, SC); n = 8.803	Placebo (2,4 mg/sem, SC); n = 8.801	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 40 meses por cada 100 tratados con:	
Semaglutida	Placebo

EFECTOS ADVERSOS GRAVES (serious *)

Trastornos cardíacos	1008/8803 (11,45%)	1184/8801 (13,45%)	0,85 (0,79-0,92)	2% (1,03% a 2,98%)	50 (34 a 97)	98%
Infecciones e infestaciones	624/8803 (7,09%)	738/8801 (8,39%)	0,85 (0,76-0,94)	1,3% (0,51% a 2,09%)	77 (48 a 197)	90%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	433/8803 (4,92%)	548/8801 (6,23%)	0,79 (0,7-0,89)	1,31% (0,63% a 1,99%)	76 (50 a 159)	97%
Trastornos del sistema nervioso	444/8803 (5,04%)	496/8801 (5,64%)	0,89 (0,79-1,01)	0,59% (-0,07% a 1,26%)	169 (80 a -1356)	42%
Tumores benignos y malignos	405/8803 (4,6%)	402/8801 (4,57%)	1,01 (0,88-1,15)	-0,03% (-0,65% a 0,59%)	-3026 (171 a -153)	3%
Trastornos gastrointestinales	342/8803 (3,89%)	323/8801 (3,67%)	1,06 (0,91-1,23)	-0,22% (-0,78% a 0,35%)	-465 (286 a -128)	11%

11	13
7	8
5	6
5	5
5	5
4	4

EFECTOS ADVERSOS QUE CONDUCEN A LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE ESTUDIO con independencia de su gravedad

Trastornos gastrointestinales	880/8803 (10%)	172/8801 (1,95%)	5,12 (4,36-6,01)	-8,04% (-8,73% a -7,34%)	-12 (-14 a -11)	100%
Trastornos del sistema nervioso	124/8803 (1,41%)	92/8801 (1,05%)	1,35 (1,03-1,76)	-0,36% (-0,69% a -0,03%)	-275 (-3001 a -145)	59%
Trastornos del metabolismo y nutrición	108/8803 (1,23%)	27/8801 (0,31%)	4 (2,63-6,09)	-0,92% (-1,17% a -0,65%)	-109 (-154 a -85)	100%
Trastornos generales y en el sitio de administración	105/8803 (1,19%)	47/8801 (0,53%)	2,23 (1,59-3,15)	-0,66% (-0,93% a -0,38%)	-152 (-265 a -108)	100%
Tumores benignos y malignos	80/8803 (0,91%)	105/8801 (1,19%)	0,76 (0,57-1,02)	0,28% (-0,02% a 0,59%)	352 (170 a -4580)	46%
Infecciones e infestaciones	75/8803 (0,85%)	84/8801 (0,95%)	0,89 (0,65-1,22)	0,1% (-0,18% a 0,38%)	976 (260 a -552)	11%

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

EFECTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERÉS con independencia de su gravedad

Eventos relacionados con Covid-19	2108/8803 (23,95%)	2150/8801 (24,43%)	0,98 (0,93-1,03)	0,48% (-0,78% a 1,75%)	207 (57 a -128)	11%
Tumores malignos	422/8803 (4,79%)	418/8801 (4,75%)	1,01 (0,88-1,15)	-0,04% (-0,68% a 0,59%)	-2254 (170 a -148)	3%
Trastornos relacionados con la vesícula biliar	246/8803 (2,79%)	203/8801 (2,31%)	1,21 (1,01-1,46)	-0,49% (-0,95% a -0,02%)	-205 (-5183 a -105)	54%
Enfermedad renal aguda	171/8803 (1,94%)	200/8801 (2,27%)	0,85 (0,7-1,05)	0,33% (-0,1% a 0,76%)	303 (132 a -1027)	33%
Pancreatitis aguda	17/8803 (0,19%)	24/8801 (0,27%)	0,71 (0,38-1,32)	0,08% (-0,07% a 0,23%)	1257 (443 a -1395)	19%
Otros relacionados con los GLP-1: gastroparexia, obstrucción intestinal y cáncer específico de tiroides.	No evaluados/ no informados					

24	24
5	5
2,7	2,3
2	2
0,2	0,3

Abreviaturas: EA: efecto/s adverso/s; 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.

(*) 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.

Tabla DifMed-1: Cambios en las Medias y Diferencias entre los cambios de Medias desde el inicio hasta el mes 24. Es destacable que los investigadores no informan los cambios hasta el mes 34 de tratamiento ni hasta el mes 40 de seguimiento.

ECA SELECT, desde el inicio hasta el mes 24	Semaglutida (2,4 mg/sem, SC); n = 8.803	Placebo (2,4 mg/sem, SC); n = 8.801	Diferencia de Medias (IC 95 %)	valor de p para la Diferencia de Medias	Potencia de contraste
	Media (DE)	Media (DE)			
Cambio en el Peso corporal, en Kg (desde los 96,5 Kg en el inicio)	-9,39 (DE 9)	-0,88 (DE 8)	-8,51 (-8,76 a -8,26)	0,000	100%
Cambio en la Circunferencia de la cintura, en cm (desde los 111 cm en el inicio)	-7,56 (DE 9)	-1,03 (DE 9)	-6,53 (-6,8 a -6,26)	0,000	100%
Cambio en la Hemoglobina glicosilada, en % (desde el 5,7% en el inicio)	-0,31 (DE 0,2)	-0,01 (DE 0,2)	-0,32 (-0,33 a -0,31)	0,000	100%
Cambio en la Presión arterial sistólica, en mm Hg (desde los 131 mm Hg en el inicio)	-3,82 (DE 15)	-0,51 (DE 15)	-3,31 (-3,75 a -2,87)	0,000	100%
Cambio en la Presión arterial diastólica, en mm Hg (desde los 79 mm Hg en el inicio)	-1,02 (DE 9,4)	-0,47 (DE 9,4)	-0,55 (-0,83 a -0,27)	0,000	100%
Cambio en la Frecuencia cardíaca, en latidos/min (desde los 69 latidos/min)	3,79 (DE 10)	0,69 (DE 10)	-3,1 (-3,4 a -2,8)	0,000	100%

Abreviaturas: DE: desviación típica o estándar; DifMed: diferencia de medias; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.