VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

**CREDENCE: Eventos CV y renales en pacientes con DM2 y enfermedad renal, a cuyo tratamiento estándar se añade Canagliflozina frente a Placebo, durante 30 meses.**

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, on behalf of the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.

Abreviaturas: **CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ERC:** enfermedad renal crónica; **ERT:** enfermedad renal en etapa terminal; **FGe:** filtración glomerular estimada en ml/ minuto/ 1,73 m2 de superficie corporal; **Hosp:** hospitalización; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **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 por incidencias acumuladas); **SGLT2:** receptor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento que se está midiendo; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento.

**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 0,70 (0,59-0,82), quiere decir HR 0,70 (**IC 95%**, 0,59-0,82).

**INTRODUCCIÓN:** La DM2 es la principal causa de insuficiencia renal en todo el mundo, pero son pocos los tratamientos disponibles que sean efectivos a largo plazo. En algunos ensayos clínicos que han evaluado eventos cardiovasculares con inhibidores de SGTL-2 (cotransportador de sodio-glucosa tipo 2), se han obtenido también algunos resultados exploratorios que han sugerido que estos medicamentos podrían mejorar los resultados renales en DM2.

El ensayo CREDENCE se ha diseñado e implementado para averiguarlo en este tipo de pacientes, comparando canagliflozina frente a placebo.

**OBJETIVO:** ….

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

**RESULTADOS[[1]](#footnote-1):** Se evaluaron los 2202 asignados a canagliflozina y 2199 asignados a placebo, de edad 69 años (DE 9), mujeres en un 34%, con DM2, FGe 56 ml/min (DE 18), enfermedad CV en un 50% e insuficiencia cardíaca en un 15%. Fueron seguidos durante una media de 30,6 meses.

Los 8 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 verdad**[[2]](#footnote-2)** de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez**[[3]](#footnote-3)** 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 experienciales[[4]](#footnote-4)**

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: **1) Mortalidad por cualquier causa:** con … en el grupo de canaglifozina vs … en el grupo de placebo; **2) Mortalidad por causa cardiovascular:** … ; **3) Mortalidad por causa renal:** … . La validez GRADE de estas tres evidencias las graduamos como … .

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

**1. Hospitalización por Insuficiencia cardíaca:** Hubo un 4% de eventos con canagliflozina frente a un 6,4% con placebo; RR 0,63 (0,49-0,82); RAR 2,36% (1,03% a 3,67%); NNT 42 (27 a 97) en 30 meses. Los 3 destinos de este NNT = 42 se distribuyeron así: **a)** 39 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 913 días (30 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 873 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 29 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 de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla nnt-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 42, encontramos que, de cada 42 pacientes tratados: **a)** 39 no tendrán el evento durante los 30 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 10 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 30 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 15 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.1**).

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

**2. Declinación de FGe hasta < 15 ml/min:** …

**Variables de resultados en salud NO experienciales**

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable: **“**1er evento de **[Diálisis o Trasplante renal]”:** con 3,4% primeros eventos en el grupo de canagliflozina vs 4,5% en el grupo de placebo.

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

**1. Enfermedad renal en etapa terminal = “**1er evento de **[FGe <15 ml/min, Diálisis o Trasplante renal]”:** Hubo un 5,2% de primeros eventos con canagliflozina frente a un 7,5% con placebo; RR 0,70 (0,56-0,88); RAR 2,24% (0,78% a 3,68%); NNT 45 (27 a 128) en 30 meses. Los 3 destinos de este NNT = 45 se distribuyeron así: **a)** 41 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 913 días (30 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 869 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 34 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** 10 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla nnt-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 45, encontramos que, de cada 45 pacientes tratados: **a)** 41 no tendrán el evento durante los 30 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 14 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 30 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 16 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.3**).

**2. “**1er evento de **[Mort CV, IAM o Ictus]”:** Hubo un 9,8% de primeros eventos con canagliflozina frente a un 12,2% con placebo; RR 0,81 (0,68-0,95); RAR 2,38% (0,52% a 4,23%); NNT 42 (24 a 191) en 30 meses. La validez GRADE de esta evidencia la graduamos como MODERADA.

**3. “**1er evento de **[Duplicación de creatinina, FGe <15 ml/min, Diálisis, Trasplante renal, Muerte por causa CV o Muerte por causa Renal]”:** …

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

**1º** No se encontraron diferencias en: **a) Cualquier EA relacionado con el fármaco del ensayo:** 2% en ambos grupos.

De los EA de especial interés con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGTL-2: **b) Amputaciones:** … ; **c) Fracturas:** … ; **d) Carcinoma células renales:** … ; **e) Cáncer de mama:** … ; **f) Cáncer hematológico:** … ; **g) Pancreatitis:** … ; **h) Hipercalcemia:** … ; **i) Fallo renal agudo:** … .

**2º** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de canagliflozina en**: a) Cualquier evento adverso:** 81% vs 85%; **b)** **Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente (“serious”):** … .

**3º** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de canagliflozina en: **Cetoacidosis diabética:** 0,5% vs 0,05%.

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

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

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











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. [↑](#footnote-ref-1)
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/> [↑](#footnote-ref-2)
3. Sánchez-Robles GA. *PUNTO DE VISTA: Qué significan “validez”, “calidad” o “certeza” de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categorial de las Ciencias.*Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <http://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/> [↑](#footnote-ref-3)
4. Sánchez-Robles GA. *PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales*. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/> [↑](#footnote-ref-4)