

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

## **EMPA-KIDNEY: Eventos CV y renales en pacientes con enfermedad renal crónica, con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Empagliflozina frente a Placebo, durante 24 meses.**

Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, on behalf of the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127.

**Abreviaturas:** **CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **EA:** efecto/s adverso/s; **ERC:** enfermedad renal crónica; **ERT:** enfermedad renal en etapa terminal (diálisis de inicio o de mantenimiento o trasplante renal); **FGe:** tasa de filtración glomerular estimada, en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **ml/min:** mililitros por minuto; **Mort:** mortalidad por cualquier causa; **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). **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 RR 0,69 (0,59-0,81), queremos decir RR 0,69 (**IC 95%**, 0,59-0,81).

**INTRODUCCIÓN:** Los ensayos clínicos CREDENCE, DAPA-CKD y SCORED se publicaron entre 2020 y 2021 para averiguar el balance de beneficios y daños que canagliflozina, dapagliflozina y sotagliflozina, respectivamente, mostraban sobre la morbi-mortalidad renal en pacientes con enfermedad renal crónica (los cuales comparten entre sus mecanismos de acción la inhibición del receptor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2). Antes de esas fechas los fármacos consolidados mediante ensayos clínicos para esta agrupación de pacientes eran IECA, ARA-II e inhibidores de la aldosterona.

El ensayo EMPA-KIDNEY se ha diseñado y llevado a cabo para averiguar si empagliflozina (otro inhibidor de SGLT-2) ofrece un balance de beneficios y daños análogos en estos pacientes.

**OBJETIVO:** Comparar la “Progresión de enfermedad renal” [que los investigadores definen como Declinación de la FGe de  $\geq 40\%$  desde el inicio, Declinación sostenida de la FGe hasta  $< 10$  ml/min, Diálisis de mantenimiento o de inicio, Trasplante renal, o Mortalidad por causa renal] en pacientes con ERC con FGe 25 a 45 ml/min, o con FGe 45 a 90 ml/min y ratio albúmina/creatinina  $> 200$  mg/g), a cuyo tratamiento estándar se añade empagliflozina 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**.

**RESULTADOS<sup>1</sup>:** Se evaluaron los 3304 asignados a empagliflozina y 3305 asignados a placebo, que fueron seguidos durante una media de 24 meses.

De los 10 factores clínicos y 1 sociodemográfico que midieron los investigadores en el inicio (baseline) con este tamaño de muestra, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el 0,4% y 1% con DM1, y entre el 41,2% y 44% con Diuréticos, pero que nosotros estimamos sin relevancia clínica diferencial, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

<sup>1</sup> 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.

Dado que la clase de verdad<sup>2</sup> de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez<sup>3</sup> 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<sup>4</sup>**

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, durante 24 meses de seguimiento, en las variables: **1) Mortalidad por todas las causas:** con un 4,4% de pacientes en el grupo de empagliflozina frente a un 5% en el grupo de placebo; **2) Mortalidad por causa cardiovascular:** 1,8% vs 2,1%; **3) Mortalidad por causa renal:** 0,1% vs 0,1%.

Estimamos una validez ALTA-MODERADA de estos tres resultados o evidencias.

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

**1. Declinación sostenida de la FGe en > 40% desde el inicio:** Hubo un 10,8% de primeros eventos en el grupo de empagliflozina frente a un 14,3% en el grupo de placebo; RR 0,76 (0,67-0,86); RAR 3,48% (1,88% a 5,08%); **NNT 29 (20 a 53) en 24 meses.** Los 3 destinos de este NNT = 29 se distribuyeron así: **a)** 25 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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 665 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 52 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 nnt-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 29, encontramos que, de cada 29 pacientes tratados: **a)** 25 no tendrán el evento durante los 24 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 3,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 24 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**).

Estimamos una validez ALTA-MODERADA de este resultado o evidencia.

**2. Declinación de la FGe a <10 ml/min sostenida:** Hubo un 3,5% de primeros eventos en el grupo de empagliflozina frente a un 5,1% en el grupo de placebo; RR 0,69 (0,55-0,88); RAR 1,54% (0,56% a 2,52%); **NNT 65 (40 a 180) en 24 meses.** Los 3 destinos de este NNT = 65 se distribuyeron así: **a)** 62 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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 706 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 18 días de *tiempo medio con el Evento*, y *por tanto sin éxito* en ambos

<sup>2</sup> 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/>

<sup>3</sup> 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/>

<sup>4</sup> 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/>

grupos; y **c) 6 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla nnt-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 65, encontramos que, de cada 65 pacientes tratados: **a) 62 no tendrán el evento durante los 24 meses en ambos grupos; b) 2 tendrán el evento tras 4,5 meses en ambos grupos; y c) 1 evitará el evento durante los 24 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses en el grupo de control (gráfico g-1.2).**

Estimamos una validez ALTA-MODERADA de este resultado o evidencia.

**3. Enfermedad Renal Terminal = 1<sup>er</sup> evento de [Diálisis de inicio o de mantenimiento, o Trasplante renal]:** Los resultados de esta variable (ERT) se puede reducir (ecualizar) a la variable anterior (FGe <10%), lo cual es plausible por la conexión entre el paciente que progresa a una **Declinación de la FGe a <10 ml/min sostenida** y el inicio de **Diálisis**. En este estudio los resultados de la variable ERT son análogos a los de la variable FGe <10%, como mostramos a continuación.

Hubo un 3,5% de primeros eventos de FGe <10% en el grupo de empagliflozina frente a un 5,1% en el grupo de placebo; RR 0,68 (0,54-0,87); RAR 1,51% (0,55% a 2,46%); **NNT 66 (41 a 181) en 24 meses**. Los 3 destinos de este NNT = 66 se distribuyeron así: **a) 63 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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a) 708 días de tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)** en ambos grupos; **b) 17 días 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 nnt-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 66, encontramos que, de cada 66 pacientes tratados: **a) 63 no tendrán el evento durante los 24 meses en ambos grupos; b) 2 tendrán el evento tras 5 meses en ambos grupos; y c) 1 evitará el evento durante los 24 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses en el grupo de control (gráfico g-1.3).**

Estimamos una validez ALTA-MODERADA de este resultado o evidencia.

### VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD NO EXPERIENCIALES

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de empagliflozina en:

**1. “Progresión de la enfermedad” = 1<sup>er</sup> evento de [Declinación FGe en ≥40%, Declinación FGe a <10 ml/min, Diálisis, Trasplante renal, o Mortalidad renal],** con un 11,6% frente a un 15,5% de primeros eventos; **NNT 29 (19 a 50) en 24 meses**. 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 renal, a pesar de que no lo había 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.

Estimamos una validez formal (matemática) ALTA-MODERADA de este resultado o evidencia.

**2. “Progresión de la enfermedad” o Mortalidad CV = 1<sup>er</sup> evento de [Declinación FGe en ≥40%, Declinación FGe a <10 ml/min, Diálisis, Trasplante renal, Mortalidad renal, o Mortalidad cardiovascular],** con un 13,1% frente a un 16,9% de primeros eventos; **NNT 26 (18 a 48) en 24 meses**. 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 renal y/o en la Mortalidad cardiovascular, a pesar de que no los había mostrado como sendas variables individuales. Las variables individuales que componen esta variable combinada explican y aclaran más separadas que yuxtapuestas, porque su yuxtaposición oscurece y confunde.

Estimamos una validez formal (matemática) ALTA-MODERADA de este resultado o evidencia.

### **Efectos adversos (EA) informados por los investigadores**

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en: **a)** Infección del trato urinario serious o grave (2% en ambos grupos); **b)** Infección genital serious o grave (0,03%); **c)** Hiperpotasemia serious o grave (3%); **d)** Fallo renal agudo serious o grave (4%); **e)** Deshidratación serious o grave (1%); **f)** Daño hepático (0,4%); **g)** Cetoacidosis (0,1%); **h)** Amputación en extremidades inferiores (0,7%); **i)** Fractura ósea (4%); **j)** Hipoglucemia que requiere asistencia (2%); **k)** Deshidratación sintomática (2%).

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**). Estimamos una validez MODERADA de los resultado de estos Efectos Adversos.

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 en nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 64 años (DE 14) con Enfermedad Renal Crónica [FGe 37 ml/min (DE 14)], y con DM2 en un 45% y/o Enfermedad CV en un 26%.						
ECA EMPA-KIDNEY, media de seguimiento 23,57 meses (23,54 en Mort y 23,59 en Mort CV)	Tto estándar + Empagliflozina, n= 3304	Tto estándar + Placebo, n= 3305	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
Los datos se toman del artículo original y de la tabla S5 del apéndice, pág 52	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 24 meses	Potencia

**Variables experienciales**

Mortalidad por todas las causas	148/3304 (4,48%)	167/3305 (5,05%)	0,89 (0,71-1,1)	0,57% (-0,46% a 1,6%)	174 (62 a -217)	19,33%
Mortalidad por causa cardiovascular	59/3304 (1,79%)	69/3305 (2,09%)	0,86 (0,61-1,21)	0,3% (-0,37% a 0,97%)	331 (103 a -267)	14,25%
Mortalidad por causa renal	4/3304 (0,12%)	4/3305 (0,12%)	1,00 (0,25-4,00)	-----	-----	2,5%
Declinación FGe en > 40% desde el inicio	359/3304 (10,87%)	474/3305 (14,34%)	0,76 (0,67-0,86)	3,48% (1,88% a 5,08%)	29 (20 a 53)	98,92%
Declinación FGe a < 10 ml/min sostenida	116/3304 (3,51%)	167/3305 (5,05%)	0,69 (0,55-0,88)	1,54% (0,56% a 2,52%)	65 (40 a 180)	87,21%
ERT = 1 <sup>er</sup> evento de [Diálisis o Trasplante renal]	108/3304 (3,27%)	158/3305 (4,78%)	0,68 (0,54-0,87)	1,51% (0,55% a 2,46%)	66 (41 a 181)	87,84%

**Variables NO experienciales**

1 <sup>er</sup> evento de [Mort CV u Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca] MortCvinsucár	131/3304 (3,96%)	152/3305 (4,6%)	0,86 (0,69-1,08)	0,63% (-0,35% a 1,61%)	158 (62 a -286)	24,62%
"Progresión Enfermedad": 1 <sup>er</sup> evento de [Declinac FGe de ≥40%, Declinac FGe a <10 ml/min, Diálisis, Traspl renal, o Mort renal] Defi40 bajo10 dialtran morren	384/3304 (11,62%)	504/3305 (15,25%)	0,76 (0,67-0,86)	3,63% (1,98% a 5,27%)	29 (19 a 50)	99,09%
"Progresión Enfermedad" o Mortalidad CV: 1 <sup>er</sup> evento de [Declinac FGe de ≥40%, Declinac FGe a <10 ml/min, Diálisis, Traspl renal, Mort CV, o Mort renal] Defi40 bajo10 dialtran mortcarrén	432/3304 (13,08%)	558/3305 (16,88%)	0,77 (0,69-0,87)	3,81% (2,09% a 5,53%)	26 (18 a 48)	99,13%

**Abreviaturas:** CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; ERT: enfermedad renal en etapa terminal (diálisis de inicio o de mantenimiento o trasplante renal); FGe: filtración glomerular estimada, en ml/ min/ 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal; IC: intervalo de confianza; ml/min: mililitros por minuto; Mort: mortalidad por cualquier causa; Mort CV: Mortalidad por todas las causas; 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); Tto estándar: tratamiento estándar; Sostenida: presente en dos visitas de seguimiento del estudio programadas consecutivas o la última visita de seguimiento programada antes de la muerte o el seguimiento final (o la retirada del consentimiento).

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 24 meses por cada 100 tratados con:	
Empagliflozina	Placebo

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

5	5	23,3	0	0,6	24	meses
2	2	23,7	0	0,3	24	meses
0,1	0,1	23,99	0	0,01	24	meses
11	14	21,9	0,4	1,7	24	meses
3,5	5,1	23,2	0,2	0,6	24	meses
3,3	4,8	23,2	0,2	0,6	24	meses
4	4	23,4	0	0,6	24	meses
12	15	21,7	0,4	1,8	24	meses
13	17	21,5	0,5	2,0	24	meses

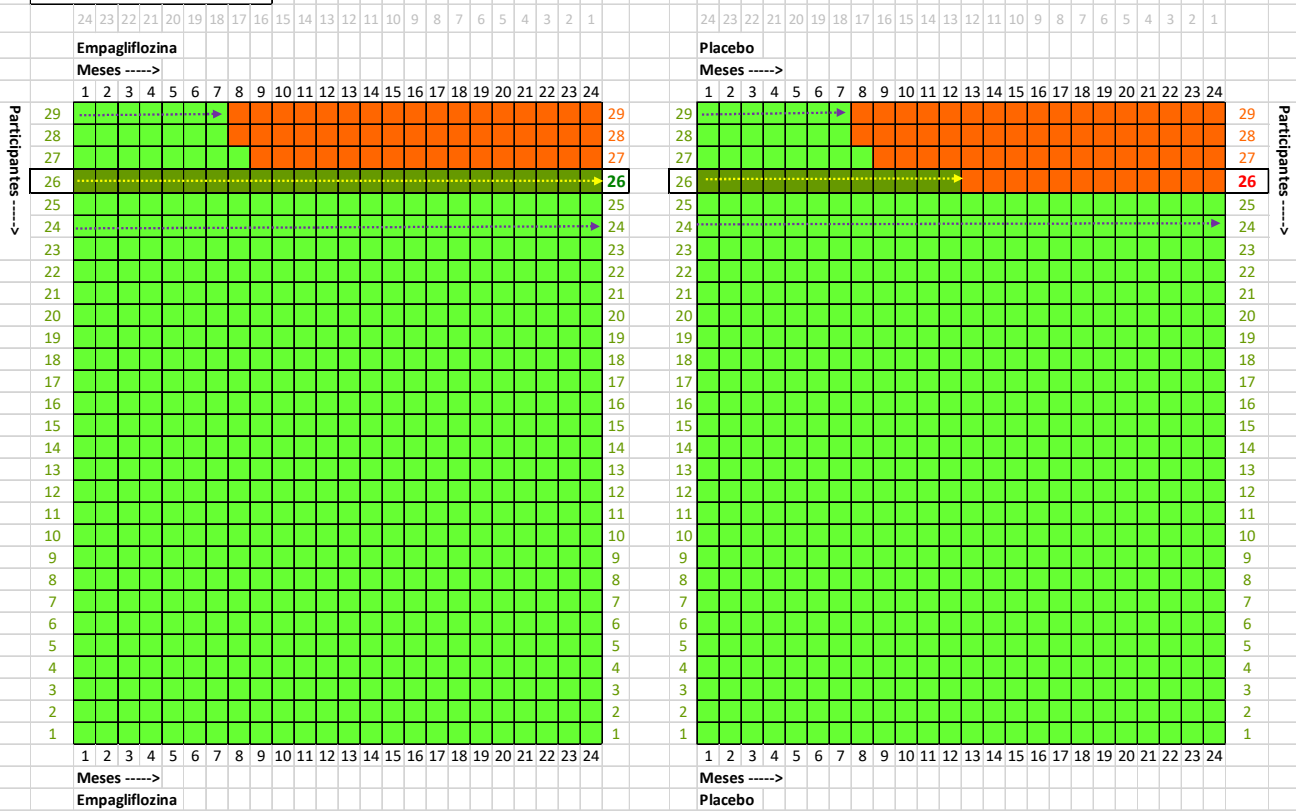
**Gráfico g-1.1: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Declinación FGe > 40% desde el inicio", durante un seguimiento de 24 meses.**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	29	3	1	25	20221104-ECA EMP-KN 2y, ERC [Empa vs Pl], -Progr ERC =Mort. Herrington
	16,6	48	15,5	60	Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, on behalf of the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2022 Nov 4. doi: 10.1
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 29 del grupo Interv	meses de los 29 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	1,72	50	62		
PtSLEv por la intervención	0,42	646	634		
tSLEv sin la intervención	21,86				
	24,00	696	696		

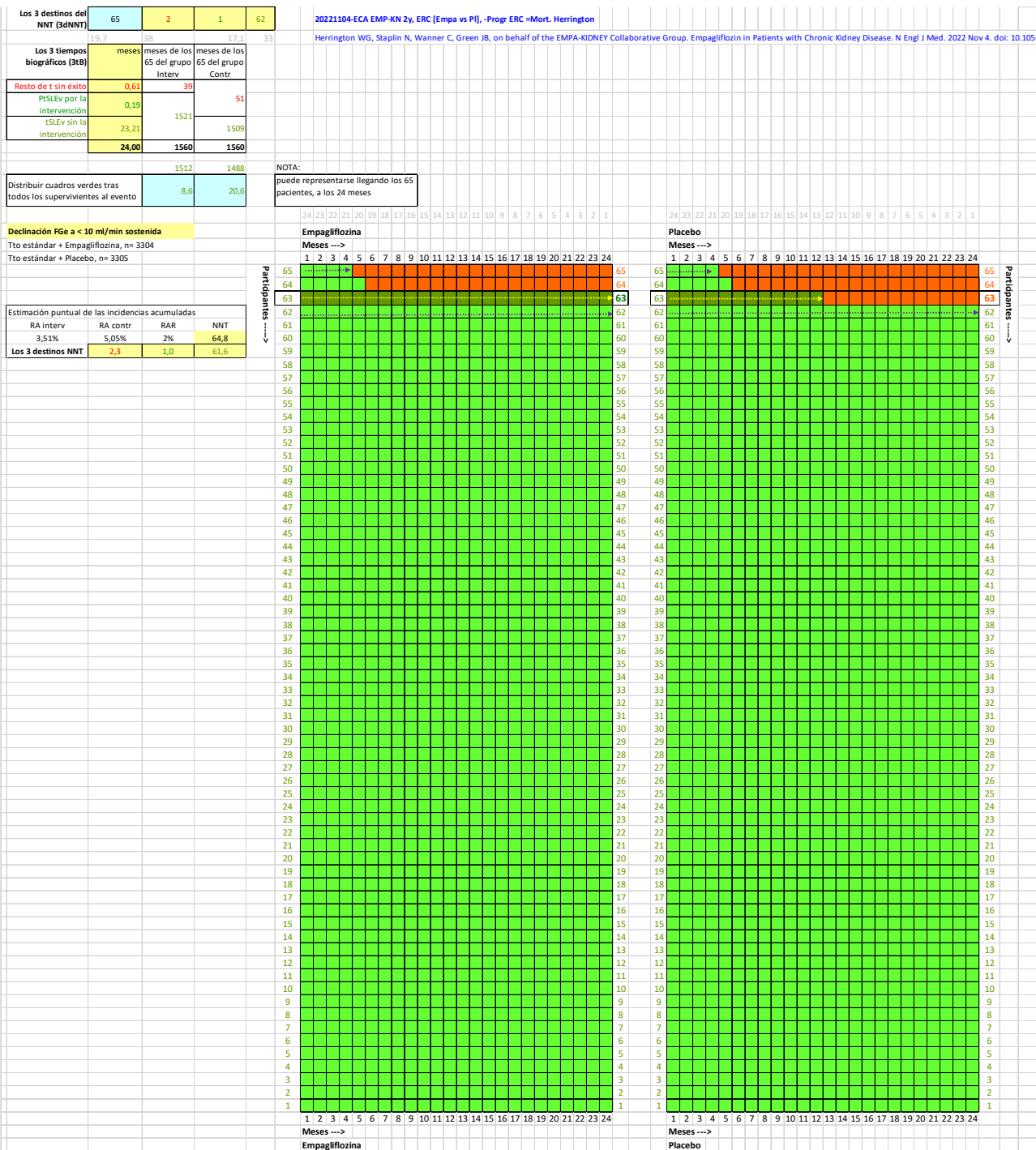
NOTA:  
 puede representarse llegando los 29 pacientes, a los 24 meses

**Declinación FGe en > 40% desde el inicio**  
 Tto estándar + Empagliflozina, n= 3304  
 Tto estándar + Placebo, n= 3305

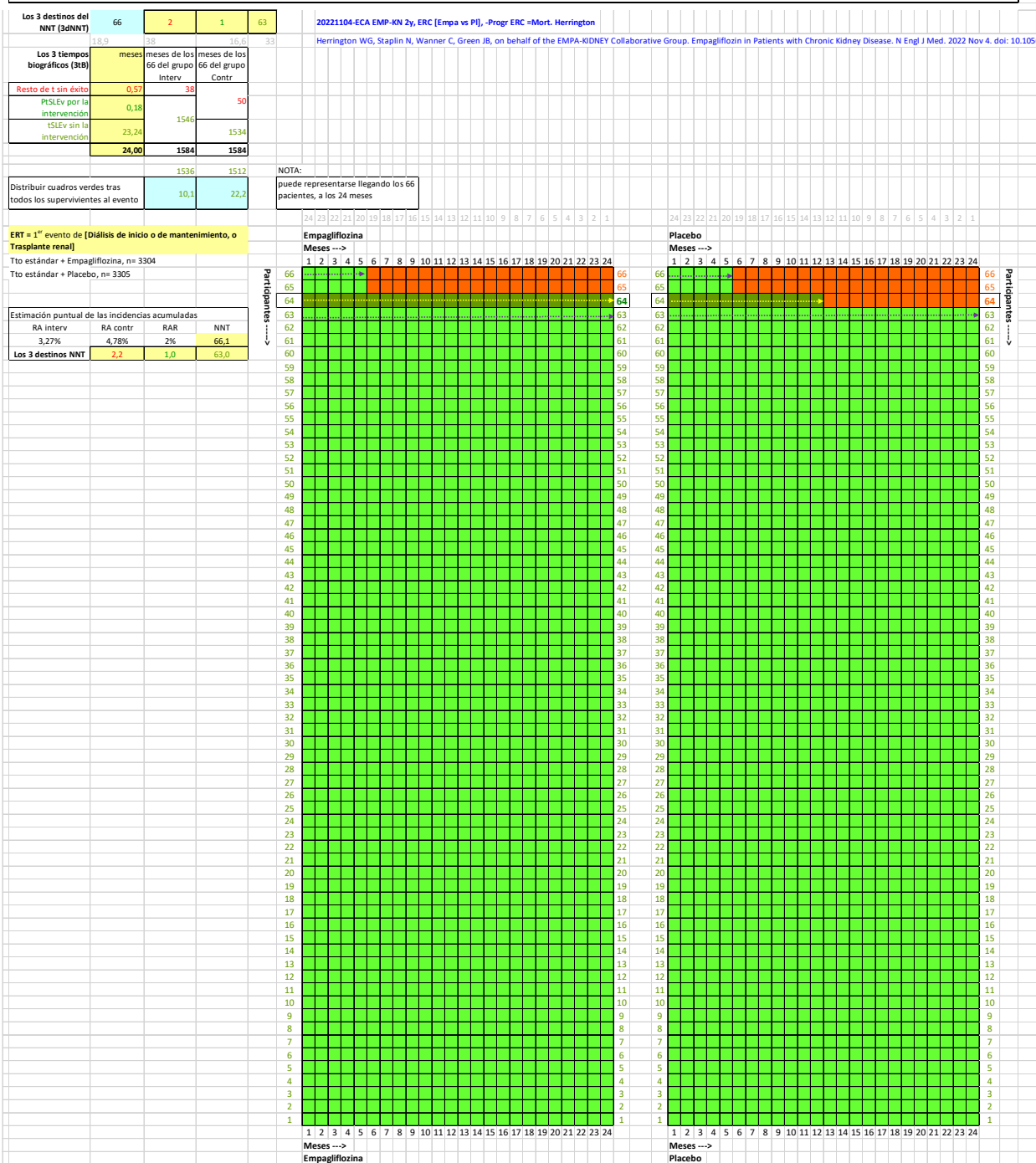
Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
10,87%	14,34%	3%	28,8
Los 3 destinos NNT	3,1	1,0	24,6



**Gráfico g-1.2: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Declinación FGe a < 10 ml/min sostenida", durante un seguimiento de 24 meses.**

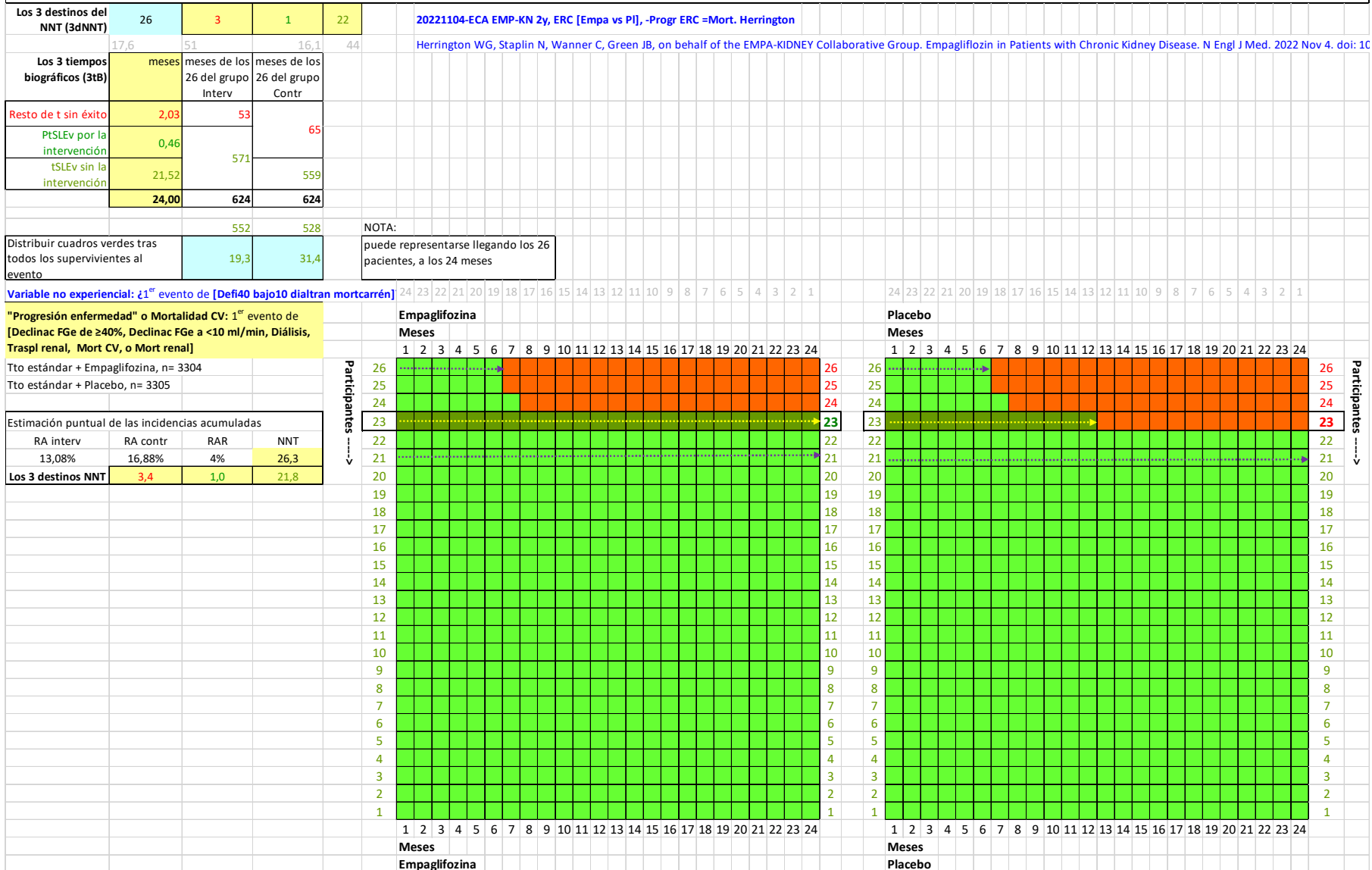


**Gráfico g-1.3: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Enfermedad Renal en etapa Terminal [Diálisis de inicio o de mantenimiento, o Trasplante renal]", durante un seguimiento de 24 meses.**





**Gráfico g-1.4: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la ["Progresión enfermedad" o Mortalidad CV], durante un seguimiento de 24 meses.**



**Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES**

ECA EMPA-KIDNEY, media de seguimiento 23,57 meses	Tto estándar + Empagliflozina, n= 3304	Tto estándar + Placebo, n= 3305	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 24 meses	Potencia

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

Nº de pacientes con evento en 24 meses por cada 100 tratados con:

Empagliflozina	Placebo
----------------	---------

**EFECTOS ADVERSOS (EA) sin especificar los atribuidos a los tratamientos estudiados**

Infección del trato urinario "serious" (grave)	52/3304 (1,57%)	54/3305 (1,63%)	0,96 (0,66-1,41)	0,06% (-0,56% a 0,68%)	1666 (148 a -180)	3,87%
Infección genital "serious" (grave)	1/3304 (0,03%)	1/3305 (0,03%)	1 (0,06-15,99)	0% (-0,14% a 0,14%)	10919720 (699 a -699)	2,5%
Hiperpotasemia "serious" (grave)	92/3304 (2,78%)	109/3305 (3,3%)	0,84 (0,64-1,11)	0,51% (-0,32% a 1,35%)	195 (74 a -309)	22,83%
Fallo renal agudo "serious" (grave)	107/3304 (3,24%)	135/3305 (4,08%)	0,79 (0,62-1,02)	0,85% (-0,07% a 1,75%)	118 (57 a -1460)	44,89%
Deshidratación "serious" (grave)	30/3304 (0,91%)	24/3305 (0,73%)	1,25 (0,73-2,13)	-0,18% (-0,63% a 0,27%)	-550 (369 a -160)	12,74%
Daño hepático	13/3304 (0,39%)	12/3305 (0,36%)	1,08 (0,5-2,37)	-0,03% (-0,35% a 0,29%)	-3292 (347 a -289)	3,93%
Cetoacidosis	6/3304 (0,18%)	1/3305 (0,03%)	6 (0,72-49,82)	-0,15% (-0,32% a 0,06%)	-661 (1559 a -309)	47,26%
Amputación en extremidades inferiores	28/3304 (0,85%)	19/3305 (0,57%)	1,47 (0,82-2,63)	-0,27% (-0,69% a 0,16%)	-367 (644 a -146)	26,06%
Fractura ósea	133/3304 (4,03%)	123/3305 (3,72%)	1,08 (0,85-1,38)	-0,3% (-1,24% a 0,63%)	-329 (158 a -81)	9,34%
Hipoglucemia que requiere asistencia	77/3304 (2,33%)	77/3305 (2,33%)	1 (0,73-1,37)	0% (-0,74% a 0,73%)	-141815 (136 a -136)	2,51%
Deshidratación sintomática	83/3304 (2,51%)	76/3305 (2,3%)	1,09 (0,8-1,49)	-0,21% (-0,96% a 0,54%)	-470 (187 a -104)	8,13%

2	2
0,03	0,03
3	3
4	4
1	1
0,4	0,4
0,1	0,1
0,7	0,7
4	4
2	2
2	2

(\*) 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) Anomalia congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

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