

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

CREDESCENCE: 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 CREDESCENCE 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; **PtsSLEv:** 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 del SGLT-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 CREDESCENCE se ha diseñado e implementado para averiguarlo en este tipo de pacientes, comparando canagliflozina frente a placebo.

OBJETIVO: Comparar el Primer evento de [Duplicación de creatinina, FGe <15 ml/min, Diálisis, Trasplante renal, Muerte por causa CV o Muerte por causa Renal] en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica, con o sin insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular previa, a cuyo tratamiento CV y DM2 (estándar local) se añade canagliflozina frente a placebo, tras cumplirse una determinada diferencia de eventos estimada por los autores, que se produjo a los 2,55 años (30,6 meses).

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

RESULTADOS¹: Se evaluaron los 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 verdad² de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez³ con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez

¹ Hemos realizado los cálculos por incidencias acumuladas crudas (en RR, RAR y NNT) y también en tiempo hasta el evento (HR, RAR y NNT), y los resultados obtenidos son similares. Los mostramos por incidencias acumuladas porque la curva de Kaplan-Meier, para este tiempo de seguimiento, en este caso se puede asumir como una función lineal.

² Sánchez-Robles GA. *PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de "Medicina Basada en la Evidencia"*. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

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 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/>

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 experienciales⁴

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: **1) Mortalidad por cualquier causa:** con 7,6% en el grupo de canagliflozina vs 9,1% en el grupo de placebo; **2) Mortalidad por causa cardiovascular:** 5% vs 6,3%; **3) Mortalidad por causa renal:** 0,1% vs 0,23%. Estimamos una validez MODERADA de estos tres resultados o evidencias.

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**).

Estimamos una validez MODERADA de este resultado o evidencia.

2. Declinación de FGe hasta < 15 ml/min: Hubo un 3,5% de eventos con canagliflozina frente a un 5,6% con placebo; RR 0,62 (0,47-0,82); RAR 2,14% (0,89% a 3,38%); **NNT 47 (30 a 113) en 30 meses**. Los 3 destinos de este NNT = 47 se distribuyeron así: **a)** 44 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)** 877 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 26 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 = 47, encontramos que, de cada 47 pacientes tratados: **a)** 44 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-1.2**).

Estimamos una validez MODERADA de este resultado o evidencia.

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/>

Variables de resultados en salud NO experienciales

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable: “1º evento de [Diálisis o Trasplante renal]”: con 3,4% primeros eventos en el grupo de canagliflozina vs 4,5% en el grupo de placebo. Estimamos una validez formal (matemática) MODERADA de este resultado.

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

1. Enfermedad renal en etapa terminal = “1º 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. “1º 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**.

3. “1º evento de [Duplicación de creatinina, FGe <15 ml/min, Diálisis, Trasplante renal, Muerte por causa CV o Muerte por causa Renal]”: Hubo un 11,1% de primeros eventos con canagliflozina frente a un 15,4% con placebo; RR 0,72 (0,62-0,84); RAR 4,34% (2,33% a 6,34%); **NNT 23 (16 a 43) en 30 meses**.

Estimamos una validez formal (matemática) MODERADA de cada uno de estos tres resultados o evidencias.

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, SGLT-2: **b) Amputaciones:** 3% en ambos grupos; **c) Fracturas:** 3%; **d) Carcinoma células renales:** 0,1%; **e) Cáncer de mama:** 0,3%; **f) Cáncer hematológico:** 0,4%; **g) Pancreatitis:** 0,2%; **h) Hipercalcemia:** 8%; **i) Fallo renal agudo:** 4%.

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”): 34% vs 37%.**

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**). 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 a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 63 años (DE 9), con DM2 de 15 años de duración, con Enf Renal Crónica y Enf CV establecida o alto riesgo de la misma.

ECA CREDECENCE, seguim 2,55 años (según los "eventos/100 pacientes-año" de la variable primaria [Duplic creatinina, FGe <15, Diálisis, Transpl renal, MortCV o Renal])	Tto estándar + Canagliflozina, n= 2202	Tto estándar + Placebo, n= 2199	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas, en 30 meses			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 30 meses	NNT (IC 95%) en 30 meses	Potencia

Variables experienciales

Muerte por todas las causas	168/2202 (7,63%)	201/2199 (9,14%)	0,83 (0,69-1,02)	1,51% (-0,13% a 3,15%)	66 (32 a -749)	43,98%
Muerte por causa cardiovascular	110/2202 (5%)	140/2199 (6,37%)	0,78 (0,62-1)	1,37% (-0,01% a 2,74%)	73 (36 a -12149)	50,19%
Muerte por causa renal	2/2202 (0,09%)	5/2199 (0,23%)	0,4 (0,08-2,06)	0,14% (-0,17% a 0,41%)	732 (244 a -574)	20,52%
Hosp por Insuficiencia cardíaca	89/2202 (4,04%)	141/2202 (6,4%)	0,63 (0,49-0,82)	2,36% (1,03% a 3,67%)	42 (27 a 97)	94,09%
Duplicación de creatinina	118/2202 (5,36%)	188/2199 (8,55%)	0,63 (0,5-0,78)	3,19% (1,68% a 4,69%)	31 (21 a 60)	98,61%
Declinación de FGe hasta < 15 ml/min	78/2202 (3,54%)	125/2199 (5,68%)	0,62 (0,47-0,82)	2,14% (0,89% a 3,38%)	47 (30 a 113)	92,33%

Variables NO experienciales

Enfermedad renal en etapa terminal = 1º evento de [FGe <15 ml/min, Diálisis o Trasplante renal]	116/2202 (5,27%)	165/2199 (7,5%)	0,70 (0,56-0,88)	2,24% (0,78% a 3,68%)	45 (27 a 128)	85,84%
[Dialisis o Trasplante renal]	76/2202 (3,45%)	100/2199 (4,55%)	0,76 (0,57-1,02)	1,1% (-0,08% a 2,26%)	91 (44 a -1291)	45,84%
1º evento de [Mort CV, IAM o Ictus]	217/2202 (9,85%)	269/2199 (12,23%)	0,81 (0,68-0,95)	2,38% (0,52% a 4,23%)	42 (24 a 191)	71,12%
1º evento de [Duplicación de creatinina, FGe <15 ml/min, Diálisis, Trasplante renal, Muerte por causa CV o Muerte por causa Renal]	245/2202 (11,13%)	340/2199 (15,46%)	0,72 (0,62-0,84)	4,34% (2,33% a 6,34%)	23 (16 a 43)	98,86%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; ERT: enfermedad renal en etapa terminal; FGe: filtración glomerular estimada, en ml/ min/ 1,73 m² de superficie corporal; Hosp: hospitalización; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; ml/min: mililitros por minuto; InsCar: insuficiencia cardíaca; 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).

Hoja información al usuario (FACT BOX)		Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biográficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.			
Nº de pacientes con evento en 30 meses por cada 100 tratados con:		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
Canagliflozina	Placebo				

8	8	28,5	0	1,5	30	meses
6	6	28,9	0	1,1	30	meses
0,2	0,2	29,96	0	0,04	30	meses
4	6	28,7	0,4	1,0	30	meses
5	9	28,2	0,5	1,3	30	meses
4	6	28,8	0,3	0,9	30	meses
5	8	28,5	0,3	1,1	30	meses
4	4					
10	12	27,8	0,4	1,8	30	meses
11	15	27,0	0,7	2,3	30	meses

Gráfico g-1.1: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Hospitalización por Insuficiencia cardíaca", durante un seguimiento de 30 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	42	2	1	39	20190613-ECA CREDESCENCE 30m, ERC+DM2 [Cana vs Pl], -ERT -MACE. Perkovic
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 42 del grupo Interv	meses de los 42 del grupo Contr	54	Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, on behalf of the CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
Resto de t sin éxito	0,96	40			
PtSLEv por la intervención	0,35		55		
tSLEv sin la intervención	28,69	1220	1205		
	30,00	1260	1260		

NOTA:
puede representarse llegando los 42 pacientes, a los 30 meses

Hospitalización por Insuficiencia cardíaca			
Tto estándar + Canagliflozina, n= 2202			
Tto estándar + Placebo, n= 2199			
Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
4,04%	6,41%	2%	42,2
Los 3 destinos NNT	1,71	1,0	39,48

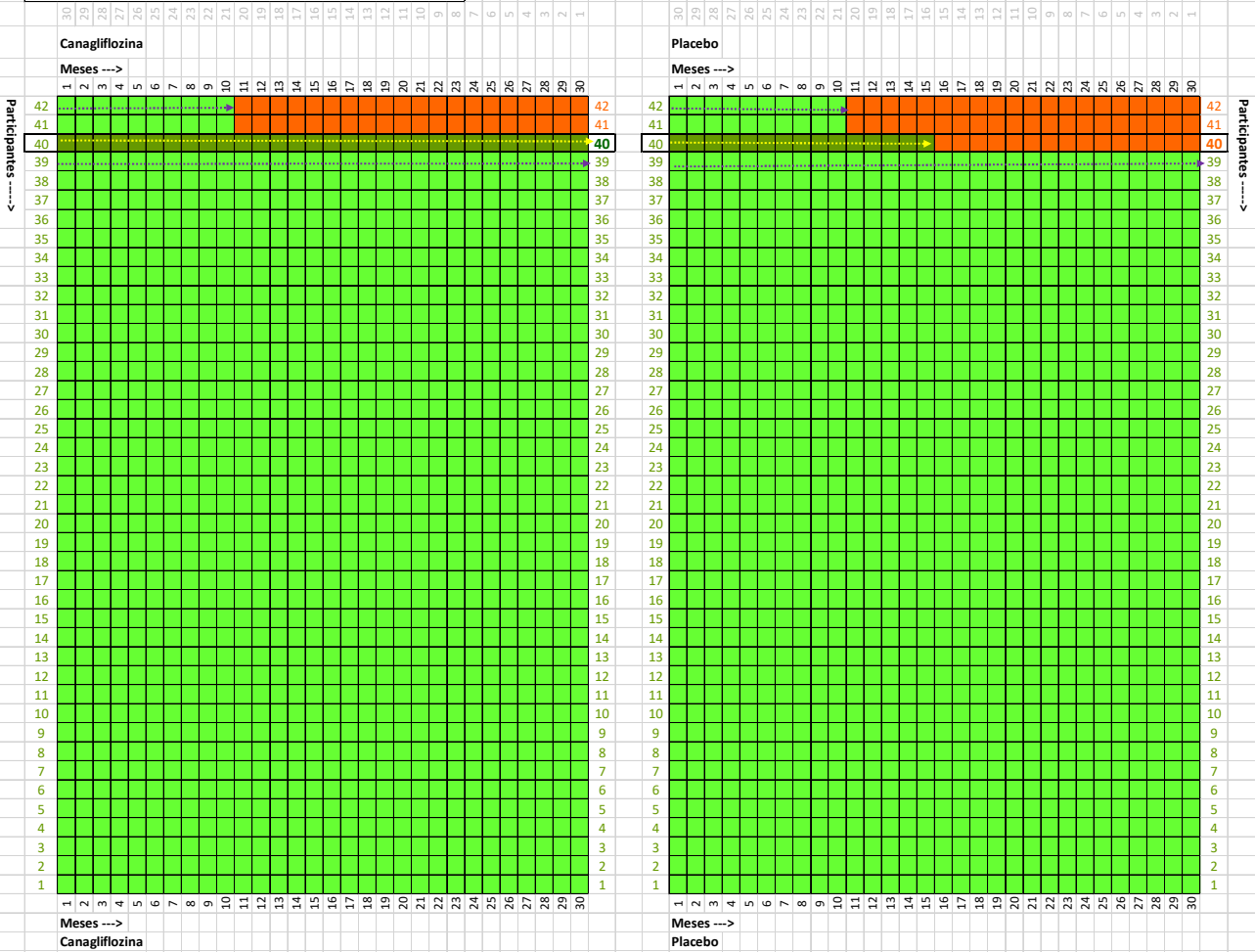


Gráfico g-1.2: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en FGe <15 ml/min/1,73 m², durante un seguimiento de 30 meses.

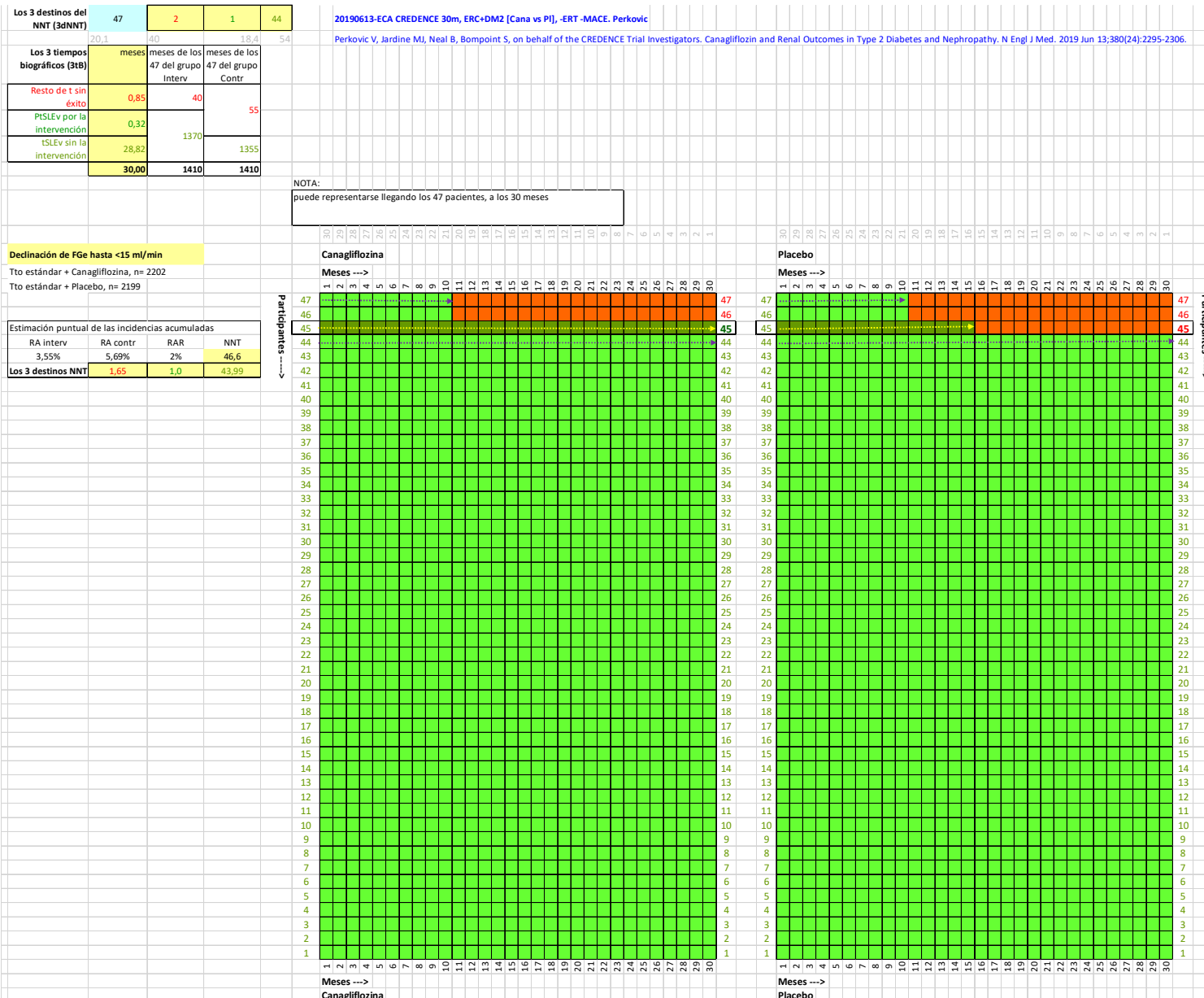


Gráfico g-1.3: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Enfermedad Renal en Etapa Terminal = [FGe <15 ml/min, Diálisis o Trasplante renal], durante un seguimiento de 30 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	45	3	1	41	20190613-ECA CREDESCENCE 30m, ERC+DM2 [Cana vs Pl], -ERT -MACE. Perkovic
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses de los 45 del grupo Interv	meses de los 45 del grupo Contr			Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, on behalf of the CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
Resto de t sin éxito	1,13	51		66	
tSLEv por la intervención	0,34				
tSLEv sin la intervención	28,54	1299		1284	
	30,00	1350		1350	

NOTA:
puede representarse llegando los 45 pacientes, a los 30 meses

Variable no experiencial: 1^{er} eventos de bajo15 dialtran?

Enfermedad renal en etapa terminal = 1^{er} evento de [FGe <15 ml/min, Diálisis o Trasplante renal]
Tto estándar + Canagliflozina, n= 2202
Tto estándar + Placebo, n= 2199

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
5,27%	7,50%	2%	44,7
Los 3 destinos NNT	2,36	1,0	41,38

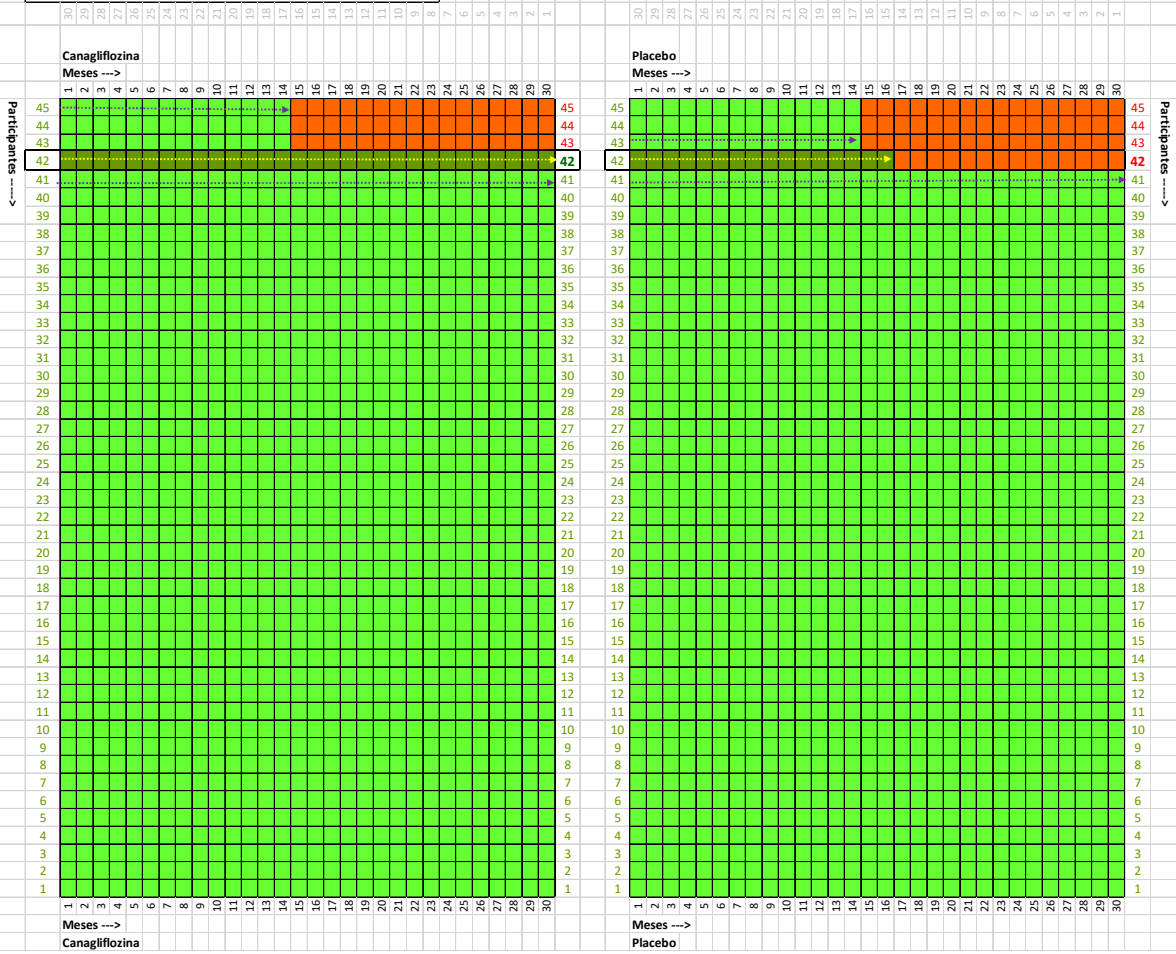


Gráfico g-1.4: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en [Duplicación creatinina, FGe <15 ml/min, Diálisis, Transplante renal, Muerte por causa CV o Renal], durante un seguimiento de 30 meses.

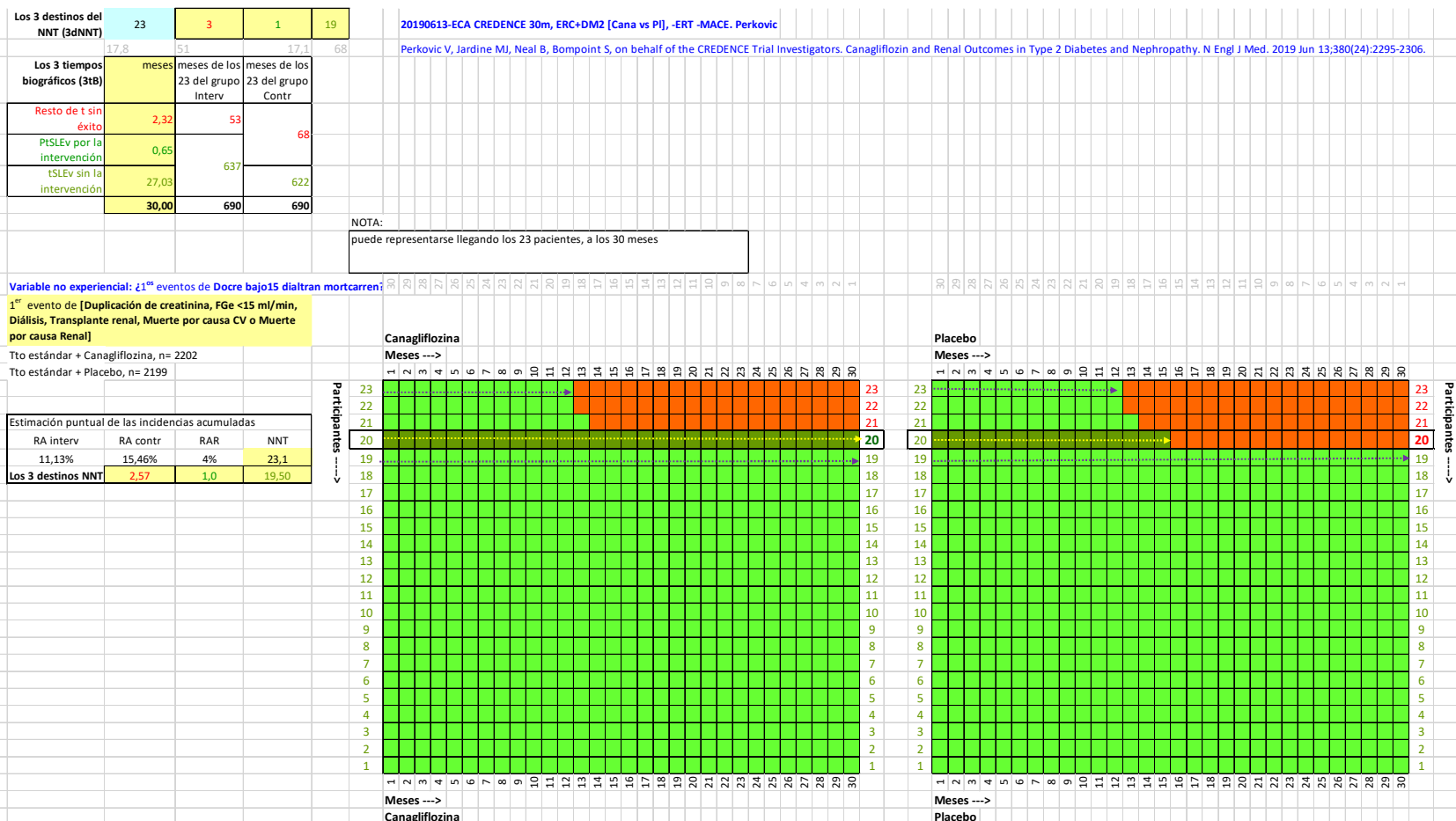


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES

ECA CREDESCE, seguim 2,55 años	Tto estándar + Canagliflozina, n= 2200	Tto estándar + Placebo, n= 2197	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

EFECTOS ADVERSOS (EA)

Cualquier evento adverso	1784/2200 (81,09%)	1860/2197 (84,66%)	0,96 (0,93-0,98)	3,57% (1,35% a 5,8%)	28 (17 a 74)	88,14%
Cualquier evento adverso "serious" (*)	737/2200 (33,5%)	806/2197 (36,69%)	0,91 (0,84-0,99)	3,19% (0,37% a 6,01%)	31 (17 a 269)	60,01%
Cualquier EA relacionado con el fármaco del ensayo	62/2200 (2,82%)	42/2197 (1,91%)	1,47 (1-2,17)	-0,91% (-1,81% a 0,02%)	-110 (6536 a -55)	50,71%

EA de especial interés con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT2

Amputaciones	70/2200 (3,18%)	63/2197 (2,87%)	1,11 (0,79-1,55)	-0,31% (-1,34% a 0,71%)	-318 (140 a -75)	8,83%
Fracturas	67/2200 (3,05%)	68/2197 (3,1%)	0,98 (0,71-1,37)	0,05% (-0,98% a 1,08%)	2013 (92 a -102)	3,11%
Carcinoma células renales	1/2200 (0,05%)	5/2197 (0,23%)	0,2 (0,02-1,71)	0,18% (-0,12% a 0,43%)	549 (232 a -805)	37,29%
Cáncer de mama	8/2200 (0,36%)	3/2197 (0,14%)	2,66 (0,71-10,02)	-0,23% (-0,55% a 0,14%)	-440 (732 a -183)	32,54%
Cáncer hematológico	10/2200 (0,45%)	9/2197 (0,41%)	1,11 (0,45-2,73)	-0,04% (-0,47% a 0,38%)	-2227 (262 a -214)	4,15%
Pancreatitis	5/2200 (0,23%)	2/2197 (0,09%)	2,5 (0,48-12,85)	-0,14% (-0,41% a 0,17%)	-734 (573 a -244)	20,41%
Hipercalcemia	151/2200 (6,86%)	181/2197 (8,24%)	0,83 (0,68-1,03)	1,37% (-0,19% a 2,94%)	73 (34 a -513)	40,72%
Fallo renal agudo	86/2200 (3,91%)	98/2197 (4,46%)	0,88 (0,66-1,16)	0,55% (-0,64% a 1,74%)	181 (57 a -155)	14,76%
Cetoacidosis diabética	11/2200 (0,5%)	1/2197 (0,05%)	10,99 (1,42-85,01)	-0,45% (-0,76% a -0,06%)	-220 (-1679 a -132)	82,34%

(*) 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.

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.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento en 30 meses por cada 100 tratados con:	
Canagliflozina	Placebo

81	85
34	37
2	2

3	3
3	3
0,1	0,1
0,3	0,3
0,4	0,4
0,2	0,2
8	8
4	4
0,5	0,05