

REVISIÓN DE LA LITERATURA Y METANÁLISIS:

MA 4ECA: Mortalidad y morbilidad cardio-renal en pacientes con enfermedad renal crónica (FGe 56, 43, 44, 37 ml/min), tratados para esa condición con [Canagliflozina, Dapagliflozina, Sotagliflozina, Empagliflozina] frente a [Placebo]. (Actualizado a 1-dic-2022)

Juan José Torres Vázquez, Manuela Rubio González, Francisco José Carrillo Pilo, Galo Agustín Sánchez Robles. *Revisión de la literatura y metaanálisis de 4 ensayos clínicos: Mortalidad y morbilidad cardio-renal en pacientes con enfermedad renal crónica (FGe 56, 43, 44, 37 ml/min)), tratados con [Canagliflozina, Dapagliflozina, Sotagliflozina, Empagliflozina] frente a [Placebo]. (Actualizado a 1-dic-2022).* Web evalmed.es, 16-dic-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/12/16/revisión-y-metaanálisis-4eca-enf-renal-cronica-4-gliflozinas-vs-placebo/>

Abreviaturas: **CV:** cardiovascular; **EA:** efecto/s adverso/s; **ECA:** estudio controlado aleatorizado (ensayo clínico); **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 m² de superficie corporal; **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 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; **cana:** canagliflozina; **dapa:** dapagliflozina; **sota:** sotagliflozina; **empa:** empagliflozina.

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).

INTRODUCCIÓN: En pacientes con enfermedad renal crónica, 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 cardio-renal. Hasta hoy día se han publicado varios ensayos clínicos con muestras de pacientes específicamente incluidos en su totalidad por tener enfermedad renal crónica, a los que se ha tratado respectivamente su enfermedad renal crónica con canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina y empagliflozina (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 4 ensayos clínicos: CREDENCE, DAPA-CKD, SCORED y EMPA-KIDNEY¹, metaanalizando posteriormente cada una de las variables susceptibles de ser combinadas en un resultado sintético.

OBJETIVO: Comparar los eventos de mortalidad y morbilidad cardio-renal en pacientes con enfermedad renal crónica (con medias de FGe 56, 43, 45 ó 37 ml/min/1,73 m²) a cuyo tratamiento estándar se añade canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina o empagliflozina

¹ Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont 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.

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, on behalf of the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, on behalf of the SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):129-139.

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: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub ahead of print. PMID: 36331190.

frente a placebo, cuyo tiempo de seguimiento ponderado resultó ser desde 20 a 26 meses entre sus variables de resultados sintéticos.

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 9**, y las variables de efectos adversos se muestra en las **tablas M-10 a 15**.

Desde nuestra revisión de la literatura localizamos y procedimos analizar los 4 ensayos clínicos CREDENCE, DAPA-CKD, SCORED y EMPA-KIDNEY², 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 enfermedad renal crónica y ser tratados por la misma adicionando gliflozinas frente a placebo.

RESULTADOS: Para las variables de beneficios susceptibles de combinarse en resultados sintéticos se evaluaron 25.235 pacientes con enfermedad renal crónica (con medias de FGe 56, 43, 45 ó 37 ml/min/1,73 m²), de los que se asignaron 12.950 a tratamiento estándar más [canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina o empagliflozina] y 12.948 a tratamiento estándar más [placebo]. El tiempo de seguimiento ponderado resultó ser de 20 a 26 meses según sus variables de resultados sintéticos.

Los 8 factores clínicos y 1 factor sociodemográfico comunes de los cuatro ensayos en sus respectivos inicios (baselines) estaban equilibradas con sus respectivos tamaños de muestra, y las mostramos resumidas en el **suplemento 1**.

Dado que el tipo y grado de verdad³ 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, 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 y 2.4**).

BENEFICIOS

Variables de resultados en salud experienciales

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

M3. Mortalidad por causa renal, en 26 meses: 0,11% vs 0,2%, RR 0,55 (0,23-1,33).

M7. Hospitalización por Insuficiencia cardíaca, en 20 meses: 4,4% vs 6,6%, RR 0,66 (0,39-1,12).

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

M1. Mortalidad por todas las causas, en 22 meses: Hubo un 5% de eventos en los grupos de intervención frente a un 5,8% en los grupos de control; RR 0,86 (0,74-0,99); RAR 0,83% (0,04% a 1,51%); **NNT 121 (66 a 2714) en 22 meses**. Este resultado proviene de 4 ECA, que

² Los resultados de nuestras cuatro respectivas evaluaciones pueden consultarse en: **1)** VÑ-CREDENCE (<http://evalmed.es/2020/02/13/vn-eca-credence/>); **2)** VÑ-DAPA-CKD (<http://evalmed.es/2021/10/29/vn-eca-dapa-ckd/>); VÑ-SCORED (<http://evalmed.es/2021/10/29/vn-eca-scored/>); y **4)** VÑ-EMPA-KIDNEY (<http://evalmed.es/2022/11/21/vn-eca-empa-kidney/>).

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/>

enfrentan 12.950 pacientes con [cana, dapa, sota o empa] frente a 12.948 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad $I^2 = 50\%$ (moderada). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos MODERADA, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción para el RR = 0,86 (0,52-1,42), no estadísticamente significativo, estimamos una rebaja hasta MODERADA-BAJA (**tabla M-1->nnt-1**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 121 se distribuyeron así: **a)** 114 libres del evento en ambos grupos; **b)** 6 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**).

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 670 días (22 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 647 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 20 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**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 121, encontramos que, de cada 121 pacientes tratados: **a)** 114 no tendrán el evento durante los 22 meses en ambos grupos; **b)** 6 tendrán el evento tras 9 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 22 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses en el grupo de control (**gráfico g-1**).

M2. Mortalidad por causa cardiovascular, en 22 meses: Hubo un 2,9% de eventos en los grupos de intervención frente a un 3,5% en los grupos de control; RR 0,84 (0,74-0,96); RAR 0,57% (0,14% a 0,94%); **NNT 177 (107 a 702) en 22 meses**. Este resultado proviene de 4 ECA, que enfrentan 12.950 pacientes con [cana, dapa, sota o empa] frente a 12.948 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, pero después de calcular y obtener un intervalo de predicción para el RR = 0,86 (0,52-1,42), no estadísticamente significativo, estimamos una rebaja hasta MODERADA-BAJA (**tabla M-2->nnt-2**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 177 se distribuyeron así: **a)** 171 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 (**tabla nnt-2**).

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 670 días (22 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 656 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 12 días de *tiempo medio con el Evento*, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** 2 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla 3dB-2**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 177, encontramos que, de cada 177 pacientes tratados: **a)** 171 no tendrán el evento durante los 22 meses en ambos grupos; **b)** 5 tendrán el evento tras 8 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 22 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 11 meses en el grupo de control (**gráfico g-2**).

M4. Declinación de la FGe $\geq 40\%$ ó $\geq 50\%$ desde el inicio, en 26 meses: Hubo un 8,2% de eventos en los grupos de intervención frente a un 12,3% en los grupos de control; RR 0,67 (0,51-0,89); RAR 4,05% (1,37% a 6,08%); **NNT 25 (16 a 73) en 26 meses**. Este resultado proviene de 2 ECA, que enfrentan 4.456 pacientes con [dapa o empa] frente a 5.457 pacientes con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad $I^2 = 80\%$ (muy alta). Ponderando por sus pesos las estimaciones de validez GRADE de cada ECA individual, su validez ponderada la estimamos ALTA-MODERADA, sin poder alterarla porque con dos ensayos clínicos no se calcula el intervalo de predicción, pero rebajándola a MODERADA porque se han mezclado

artificialmente los resultados de declinación de FGe $\geq 40\%$ (con empagliflozina) ó $\geq 50\%$ (con dapagliflozina). Y, no obstante, la heterogeneidad “muy alta” aconseja más a invocar a cada ECA individualmente que a tomar el resultado combinado como población representante de una población-universo representada (**tabla M-4->nnt-4**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 25 se distribuyeron así: **a)** 22 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-4**).

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 791 días (26 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 656 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)** 16 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla 3dB-4**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 25, encontramos que, de cada 25 pacientes tratados: **a)** 22 no tendrán el evento durante los 26 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 6 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 26 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 13 meses en el grupo de control (**gráfico g-4**).

M5. Declinación de la FGe hasta <15 ml/min, en 26 meses: Hubo un 3,6% de eventos en los grupos de intervención frente a un 5,3% en los grupos de control; RR 0,67 (0,51-0,89); RAR 1,76% (0,59% a 2,65%); **NNT 57 (38 a 168) en 26 meses**. Este resultado proviene de 3 ECA, que enfrentan 7.658 con [cana, dapa o empa] frente a 7.656 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 = 0,67 (0,25-1,81), no estadísticamente significativo, estimamos una rebaja hasta MODERADA (**tabla M-5->nnt-5**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 57 se distribuyeron así: **a)** 54 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-5**).

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 791 días (26 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 763 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 21 días de *tiempo medio con el Evento*, y *por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** 7 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla 3dB-5**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 57, encontramos que, de cada 57 pacientes tratados: **a)** 54 no tendrán el evento durante los 26 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 6,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 26 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 13 meses en el grupo de control (**gráfico g-5**).

M6. Primer evento de [Diálisis o Trasplante renal], en 26 meses: Hubo un 3,3% de eventos en los grupos de intervención frente a un 4,9% en los grupos de control; RR 0,67 (0,57-0,79); RAR 1,63% (1,06% a 2,12%); **NNT 61 (47 a 94) en 26 meses**. Este resultado proviene de 3 ECA, que enfrentan 7.658 con [cana, dapa o empa] frente a 7.656 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 (0,24-1,88), no estadísticamente significativo, estimamos una rebaja hasta MODERADA (**tabla M-6->nnt-6**).

Los 3 destinos del obtenido NNT = 61 se distribuyeron así: **a)** 58 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-6**).

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 791 días (26 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 765 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 20 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 3dB-6**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 61, encontramos que, de cada 61 pacientes tratados: **a)** 58 no tendrán el evento durante los 26 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 6,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 26 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 13 meses en el grupo de control (**gráfico g-6**).

Variables de resultados en salud NO experienciales⁴

Además de que las variables combinadas son NO experienciales en los ensayos clínicos originales, consideramos que, además de ello, no son susceptibles de sintetizar en un metaanálisis que pretenda obtener un resultado formal o fórmula que retenga una materialidad fenoménica, dada la imposibilidad de equalizarlas por la confusión propia de sus respectivos dintornos, es decir distintas las proporciones de primeros eventos en las variables individuales con las que se construyeron por amalgama matemática, y que quedaron alisadas como si fueran una sola proporción con la apariencia de un resultado en salud experiencial, pero que en realidad sólo puede experimentarse en las partes que la constituyen individualmente, y no en su combinación. Aunque materialmente no estén conectados a pacientes corpóreos, formalmente los resultados sintéticos obtenidos fueron éstos:

M8. Primer evento de [Mortalidad cardiovascular u Hospitalización por insuficiencia cardíaca], en 21 meses: 6,5% vs 8,6%; RR 0,76 (0,69-0,83); RAR 2,09% (1,45% a 2,68%); **NNT 48 (37 a 69) en 21 meses**. Este resultado proviene de 3 ECA, que enfrentan 10.798 con [cana, sota o empa] frente a 10.796 con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad $I^2 = 0\%$ (baja), y un intervalo de predicción RR = 0,76 (0,41-1,39) (**tabla M-8**).

M9. Primer evento de [Mortalidad cardiovascular, Infarto de miocardio o Ictus], en 20 meses: 7,5% vs 9,5%; RR 0,79 (0,71-0,88); RAR 2,02% (1,18% a 2,77%); **NNT 50 (36 a 85) en 20 meses**. Este resultado proviene de 2 ECA, que enfrentan 7.494 con [cana o sota] frente a 7.491 con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad $I^2 = 0\%$ (baja). El intervalo de predicción no se calcula cuando hay sólo 2 ensayos clínicos (**tabla M-9**).

EFFECTOS ADVERSOS

1º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de [canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina o empagliflozina] frente a [placebo] en los siguientes resultados sintéticos:

M10. Cetoacidosis diabética, en 22 meses: 0,4% vs 0,14%; RR 2,91 (1,39-6,08); RAR -0,27% (-0,71% a -0,05%); **NNT -377 (-1839 a -141) en 22 meses**. Este resultado proviene de 4 ECA, que enfrentan 12.950 con [cana, dapa, sota o empa] frente a 12.948 con [placebo], que en

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/>

esta variable tienen un Índice de heterogeneidad $I^2 = 8\%$ (baja), y un intervalo de predicción RR = 2,91 (0,50-17,04) (**tabla nnt-10**).

M11. Contracción del volumen del líquido extracelular, en 22 meses: 4,8% vs 3,8%; RR 1,27 (1,09-1,48); RAR -1,04% (-1,85% a -0,35%); **NNT -96 (-289 a -54) en 22 meses**. Este resultado proviene de 4 ECA, que enfrentan 12.950 con [cana, dapa, sota o empa] frente a 12.948 con [placebo], que en esta variable tienen un Índice de heterogeneidad $I^2 = 40\%$ (moderada), y un intervalo de predicción RR = 1,27 (0,78-2,09) (**tabla nnt-11**).

2º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de [canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina o empagliflozina] frente a [placebo] en los siguientes resultados sintéticos:

M12. Hipoglucemia que requiere asistencia

M13. Amputaciones

M14. Fracturas

M15. Infección del tracto urinario.

No obstante, estos cuatro efectos adversos no deben metaanalizarse, porque no garantizan una similitud entre los 4 ensayos clínicos en las definiciones, búsqueda, obtención o confirmación de casos.

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 cruzan “Los 3 tiempos biográficos, 3tB” con “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.

M-5	Variable buscada			Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			MODELO DE EFECTOS FIJOS, CON CADA			MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS, CON LOS PESOS SEGÚN DerSimonian-Laird						ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD: I ²			
	Declinación de FGe hasta <15 ml/min			Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	RR _{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	%w _i */suma w _i *	RR _{DL}	In LI IC = In RR _{DL} - Z α/2 *EE	In LS IC = In RR _{DL} + Z α/2 *EE	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I ² a utilizar	límite inferior IC de I ²	límite superior IC de I ²	
	20190613-ECA CREDENCE 30m, ER	78	2.200	2.202	125	2.194	2.199	0,62	0,47	0,83	29,0%	0,62	-0,76	-0,19	0,47	0,83						
	20201008-ECA DAPA-CKD 24m, ER	84	2.150	2.152	120	2.146	2.152	0,70	0,53	0,92	29,8%	0,70	-0,64	-0,08	0,53	0,92						
	(*) 20221104-ECA EMP-KN 24m, EF	116	3.300	3.304	167	3.301	3.305	0,69	0,55	0,88	41,3%	0,69	-0,60	-0,13	0,55	0,88						
	3	278	7.650	7.658	412	7.641	7.656	0,67	0,58	0,79	100,0%	0,67	-0,55	-0,24	0,58	0,79	0%	-13,42	-0,50	0%	0%	
	(*) EMP-KN, FGe <10%												Intervalo de predicción al 95%: 0,25 a 1,81									
M-6	Variable buscada			Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			MODELO DE EFECTOS FIJOS, CON CADA			MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS, CON LOS PESOS SEGÚN DerSimonian-Laird						ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD: I ²			
	Primer evento de [Diálisis o Trasplante renal]			Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	RR _{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	%w _i */suma w _i *	RR _{DL}	In LI IC = In RR _{DL} - Z α/2 *EE	In LS IC = In RR _{DL} + Z α/2 *EE	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I ² a utilizar	límite inferior IC de I ²	límite superior IC de I ²	
	20190613-ECA CREDENCE 30m, ER	76	2.200	2.202	100	2.194	2.199	0,76	0,56	1,02	28,6%	0,76	-0,57	0,02	0,56	1,02						
	20201008-ECA DAPA-CKD 24m, ER	69	2.150	2.152	120	2.146	2.152	0,58	0,43	0,77	29,0%	0,58	-0,85	-0,26	0,43	0,77						
	20221104-ECA EMP-KN 24m, ERC	108	3.300	3.304	158	3.301	3.305	0,68	0,54	0,87	42,4%	0,68	-0,62	-0,14	0,54	0,87						
	3	253	7.650	7.658	378	7.641	7.656	0,67	0,57	0,79	100,0%	0,67	-0,56	-0,24	0,57	0,79	0%	-2,60	0,63	0%	63%	
													Intervalo de predicción al 95%: 0,24 a 1,88									
M-7	Variable buscada			Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			MODELO DE EFECTOS FIJOS, CON CADA			MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS, CON LOS PESOS SEGÚN DerSimonian-Laird						ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD: I ²			
	Hospitalización por Insuficiencia cardíaca			Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	RR _{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	%w _i */suma w _i *	RR _{DL}	In LI IC = In RR _{DL} - Z α/2 *EE	In LS IC = In RR _{DL} + Z α/2 *EE	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I ² a utilizar	límite inferior IC de I ²	límite superior IC de I ²	
	20190613-ECA CREDENCE 30m, ER	89	2.113	2.202	141	2.058	2.199	0,63	0,49	0,82	48,1%	0,63	-1,23	0,30	0,29	1,35						
	20210114-ECA SCORED 16m, ERC+	245	5.047	5.292	360	4.932	5.292	0,68	0,58	0,80	51,9%	0,68	-1,12	0,35	0,33	1,42						
	2	334	7.160	7.494	501	6.990	7.491	0,67	0,58	0,76	100,0%	0,66	-0,95	0,11	0,39	1,12	0,92	0,85	0,96	92%	85%	96%
				6,7%									Intervalo de predicción al 95%: #iNUM! a #iNUM!									
M-8	Variable buscada			Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			MODELO DE EFECTOS FIJOS, CON CADA			MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS, CON LOS PESOS SEGÚN DerSimonian-Laird						ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD: I ²			
	[Mort CV u Hosp Insuf Card] = MortCCvinsucár			Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	RR _{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	%w _i */suma w _i *	RR _{DL}	In LI IC = In RR _{DL} - Z α/2 *EE	In LS IC = In RR _{DL} + Z α/2 *EE	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I ² a utilizar	límite inferior IC de I ²	límite superior IC de I ²	
	20190613-ECA CREDENCE 30m, ER	179	2.023	2.202	253	1.946	2.199	0,71	0,59	0,85	26,4%	0,71	-0,53	-0,17	0,59	0,85						
	20210114-ECA SCORED 16m, ERC+	400	4.892	5.292	530	4.762	5.292	0,75	0,67	0,85	56,8%	0,75	-0,41	-0,16	0,67	0,85						
	20221104-ECA EMP-KN 24m, ERC+	131	3.173	3.304	152	3.153	3.305	0,86	0,69	1,08	16,7%	0,86	-0,38	0,08	0,69	1,08						
	3	710	10.088	10.798	935	9.861	10.796	0,76	0,69	0,83	100,0%	0,76	-0,37	-0,18	0,69	0,83	0%	-2,46	0,64	0%	64%	
													Intervalo de predicción al 95%: 0,41 a 1,39									
M-9	Variable buscada			Nº pacientes grupo intervención			Nº pacientes grupo control			MODELO DE EFECTOS FIJOS, CON CADA			MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS, CON LOS PESOS SEGÚN DerSimonian-Laird						ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD: I ²			
	[Mort CV, IAM ó Ictus] = MortCviamictus			Si evento	No evento	Total	Si evento	No evento	Total	RR _{comb}	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	%w _i */suma w _i *	RR _{DL}	In LI IC = In RR _{DL} - Z α/2 *EE	In LS IC = In RR _{DL} + Z α/2 *EE	límite inferior IC elegido	límite inferior IC elegido	I ² a utilizar	límite inferior IC de I ²	límite superior IC de I ²	
	20190613-ECA CREDENCE 30m, ER	217	1.985	2.202	269	1.930	2.199	0,81	0,68	0,95	39,3%	0,81	-0,38	-0,05	0,68	0,95						
	20210114-ECA SCORED 16m, ERC+	343	4.949	5.292	442	4.850	5.292	0,78	0,68	0,89	60,7%	0,78	-0,39	-0,12	0,68	0,89						
	2	560	6.934	7.494	711	6.780	7.491	0,79	0,71	0,88	100,0%	0,79	-0,34	-0,13	0,71	0,88	0%	#DIV/0!	#DIV/0!	0%	#DIV/0!	#DIV/0!
													Intervalo de predicción al 95%: #iNUM! a #iNUM!									

Tabla M-1->nnt-1: Mortalidad por todas las causas														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	20190613-ECA CREDENCE 30m, ERC+100DM [Cana vs PI], -ERT -MACE. Perkovic	ECA	$I^2 = 50\%$	2,5	168 / 2202	3,05%	201 / 2199	3,66%	63	26,2%	0,83 (0,69-1,02)	1,51% (-0,13% a 3,15%)	66 (32 a -749)	Moderada
	20201008-ECA DAPA-CKD 24m, ERC-67DM [Dapa vs PI] -ERC -Mort. Heerspink	ECA		2,0	101 / 2152	2,35%	146 / 2152	3,39%	61,8	20,6%	0,69 (0,54-0,89)	2,09% (0,69% a 3,48%)	48 (29 a 145)	Alta-Moderada
	16m, ERC+100DM [Sota vs PI], -InsCar =Mort yCV.	ECA		1,3	246 / 5292	3,49%	246 / 5292	3,49%	69	29,4%	1,00 (0,84-1,19)	0% (-0,8% a 0,8%)	-----	Moderada
	20221104-ECA EMP-KN 24m, ERC+45DM [Empa vs PI], -ERC =Mort. Herrington	ECA		2,0	148 / 3304	2,24%	167 / 3305	2,53%	64	23,8%	0,89 (0,71-1,10)	0,57% (-0,46% a 1,6%)	174 (62 a -217)	Alta-Moderada
Total estudios:	4			1,8	663 / 12950	2,82%	760 / 12948	3,24%	65,5	100,0%	0,86 (0,74-0,99)			Moderada

I^2 de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción: Moderada-Baja

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios										% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	3,24%	de eventos/año en el control, para una edad media de	65,5	años de edad					2,78%	3,24%	0,86 (0,74-0,99)	0,46% (0,02% a 0,83%)	219 (120 a 4919)	por año
	Aplicando al	5,87%	de eventos estimados en el control en	1,8	años de seguimiento					5,04%	5,87%	0,86 (0,74-0,99)	0,83% (0,04% a 1,51%)	121 (66 a 2714)	en 1,81 años

Intervalo de predicción al 95%: **0,86 (0,52-1,42)**

Tabla M-2->nnt-2: Mortalidad por causa cardiovascular														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	20190613-ECA CREDENCE 30m, ERC+100DM [Cana vs PI], -ERT -MACE. Perkovic	ECA	$I^2 = 0\%$	2,5	110 / 2202	2,00%	140 / 2199	2,55%	63	30,0%	0,78 (0,62-1)	1,37% (-0,01% a 2,74%)	73 (36 a -12149)	Moderada
	20201008-ECA DAPA-CKD 24m, ERC-67DM [Dapa vs PI] -ERC -Mort. Heerspink	ECA		2,0	62 / 2152	1,44%	80 / 2152	1,86%	61,8	16,6%	0,78 (0,56-1,07)	0,84% (-0,25% a 1,91%)	120 (52 a -402)	Alta-Moderada
	16m, ERC+100DM [Sota vs PI], -InsCar =Mort yCV.	ECA		1,3	155 / 5292	2,20%	170 / 5292	2,41%	69	38,5%	0,91 (0,74-1,13)	0,28% (-0,38% a 0,94%)	353 (106 a -264)	Moderada
	20221104-ECA EMP-KN 24m, ERC+45DM [Empa vs PI], -ERC =Mort. Herrington	ECA		2,0	59 / 3304	0,89%	69 / 3305	1,04%	64	14,9%	0,86 (0,61-1,21)	0,3% (-0,37% a 0,97%)	331 (103 a -267)	Alta-Moderada
Total estudios:	4			1,8	386 / 12950	1,64%	459 / 12948	1,96%	65,5	100,0%	0,84 (0,74-0,96)			Moderada

I^2 de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción: Moderada-Baja

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios										% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	1,96%	de eventos/año en el control, para una edad media de	65,5	años de edad					1,64%	1,96%	0,84 (0,74-0,96)	0,31% (0,08% a 0,52%)	320 (193 a 1272)	por año
	Aplicando al	3,55%	de eventos estimados en el control en	1,8	años de seguimiento					2,98%	3,55%	0,84 (0,74-0,96)	0,57% (0,14% a 0,94%)	177 (107 a 702)	en 1,81 años

Intervalo de predicción al 95%: **0,84 (0,63-1,13)**

Tabla M-3->nnt-3: Mortalidad por causa RENAL

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	20190613-ECA CREDESCE 30m, ERC+100DM [Cana vs PI], -ERT -MACE. Perkovic	ECA		2,5	2 / 2202	0,04%	5 / 2199	0,09%	63	29,0%	0,40 (0,08-2,06)	0,14% (-0,17% a 0,41%)	732 (244 a -574)	Moderada
	20201008-ECA DAPA-CKD 24m, ERC-67DM [Dapa vs PI] -ERC -Mort. Heerspink	ECA		2,0	2 / 2152	0,05%	6 / 2152	0,14%	61,8	30,4%	0,33 (0,07-1,65)	0,19% (-0,15% a 0,47%)	538 (211 a -670)	Alta-Moderada
	20221104-ECA EMP-KN 24m, ERC+45DM [Empa vs PI], -ERC =Mort. Herrington	ECA		2,0	4 / 3304	0,06%	4 / 3305	0,06%	64	40,6%	1,00 (0,25-4,00)	0% (-0,2% a 0,2%)	-2729930 (491 a -491)	Alta-Moderada
Total estudios:	3		I² = 0%	2,1	8 / 7658	0,05%	15 / 7656	0,09%	63,1	100,0%	0,55 (0,23-1,33)			Alta-Moderada
											Rebaja por su intervalo de predicción:			Moderada

I² de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios						% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	0,09%	de eventos/año en el control, para una edad media de	63,1	años de edad	0,05%	0,09%	0,55 (0,23-1,33)	0,04% (-0,03% a 0,07%)	2424 (1416 a -3358)	por año
	Aplicando al	0,20%	de eventos estimados en el control en	2,1	años de seguimiento	0,11%	0,2%	0,55 (0,23-1,33)	0,09% (-0,06% a 0,15%)	1131 (660 a -1566)	en 2,14 años

Intervalo de predicción al 95%: 0,55 (0,0-167)

Tabla M-4->nnt-4: Declinación de FGe ≥ 40% (empa) o ≥ 50% (dapa) desde el inicio

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
8 - 9	(*) 20201008-ECA DAPA-CKD 24m, ERC+67DM [Dapa vs PI] -ERC -Mort. Heerspink	ECA		2,0	112 / 2152	2,60%	201 / 2152	4,67%	63	45,2%	0,56 (0,45-0,7)	4,14% (2,57% a 5,68%)	24 (18 a 39)	Moderada	
	(**) 20221104-ECA EMP-KN 24m, ERC+45DM [Empa vs PI], -ERC =Mort. Herrington	ECA		2,0	359 / 3304	5,43%	474 / 3305	7,17%	61,8	54,8%	0,76 (0,67-0,86)	3,48% (1,88% a 5,08%)	29 (20 a 53)	Alta-Moderada	
Total estudios:	2		I² = 80%	2,0	471 / 5456	4,32%	675 / 5457	6,18%	62,3	100,0%	0,66 (0,49-0,89)			Alta-Moderada	
											Rebaja por su intervalo de predicción: no aplicable			Rebaja por haber fundido, FGe ≥ 40% (empa) o ≥ 50%	Moderada

I² de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

(*) DAPA-CKD, Declinac FGe ≥ 50%; (**) EMPA-KIDNEY, Declinac FGe ≥ 40%.

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios						% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	6,18%	de eventos/año en el control, para una edad media de	62,3	años de edad	3,71%	5,63%	0,66 (0,49-0,89)	1,92% (0,62% a 2,88%)	52 (35 a 161)	por año
	Aplicando al	12,37%	de eventos estimados en el control en	2,0	años de seguimiento	8,16%	12,37%	0,66 (0,49-0,89)	4,21% (1,36% a 6,33%)	24 (16 a 73)	en 2 años

Intervalo de predicción al 95%: no aplicable

Tabla M-5->nnt-5: Declinación de FGe hasta <15 ml/min

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
8 - 9	20190613-ECA CREDESCENCE 30m, DM2+ERC [Canag vs PI], -MACE -ERT. Perkovic	ECA		2,5	78 / 2202	1,42%	125 / 2199	2,27%	63	29,0%	0,62 (0,47-0,82)	2,14% (0,89% a 3,38%)	47 (30 a 113)	Moderada
	20201008-ECA DAPA-CKD 2y, ERC +-DM2 [Dapa vs PI] -ERC Mort. Heerspink	ECA		2,0	84 / 2152	1,95%	120 / 2152	2,79%	61,8	29,8%	0,7 (0,53-0,92)	1,67% (0,39% a 2,94%)	60 (34 a 258)	Alta-Moderada
	(*) 20221104-ECA EMP-KN 2y, ERC [Empa vs PI], -SLP-ERC =Mort. Herrington	ECA		2,0	116 / 3304	1,76%	167 / 3305	2,53%	64	41,3%	0,69 (0,55-0,88)	1,54% (0,56% a 2,52%)	65 (40 a 180)	Alta-Moderada
Total estudios:	3		I² = 0%	2,1	278 / 7658	1,69%	412 / 7656	2,51%	63,1	100,0%	0,67 (0,58-0,79)			Alta-Moderada

I² de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción: **Moderada**

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios					% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al	2,51%	de eventos/año en el control, para una edad media de	63,1	años de edad	1,69%	2,51%	0,67 (0,58-0,79)	0,82% (0,54% a 1,06%)	122 (95 a 186)	por año
	Aplicando al	5,38%	de eventos estimados en el control en	2,1	años de seguimiento	3,63%	5,38%	0,67 (0,58-0,79)	1,75% (1,15% a 2,26%)	57 (44 a 87)	en 2,14 años

Intervalo de predicción al 95%: 0,67 (0,25-1,81)

Tabla M-6->nnt-6: Primer evento de [Diálisis o Trasplante renal]

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	20190613-ECA CREDESCENCE 30m, ERC+100DM [Cana vs PI], -ERT -MACE. Perkovic	ECA		2,5	76 / 2202	1,38%	100 / 2199	1,82%	63	28,6%	0,76 (0,57-1,02)	1,1% (-0,08% a 2,26%)	91 (44 a -1291)	Moderada
	20201008-ECA DAPA-CKD 24m, ERC-67DM [Dapa vs PI] -ERC -Mort. Heerspink	ECA		2,0	69 / 2152	1,60%	120 / 2152	2,79%	61,8	29,0%	0,58 (0,43-0,77)	2,37% (1,13% a 3,59%)	42 (28 a 89)	Alta-Moderada
	20221104-ECA EMP-KN 24m, ERC+45DM [Empa vs PI], -ERC =Mort. Herrington	ECA		2,0	108 / 3304	1,63%	158 / 3305	2,39%	64	42,4%	0,68 (0,54-0,87)	1,51% (0,55% a 2,46%)	66 (41 a 181)	Alta-Moderada
Total estudios:	3		I² = 0%	2,1	253 / 7658	1,54%	378 / 7656	2,30%	63,1	100,0%	0,67 (0,57-0,79)			Alta-Moderada

I² de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción: **Moderada**

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios					% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al	2,30%	de eventos/año en el control, para una edad media de	63,1	años de edad	1,54%	2,3%	0,67 (0,57-0,79)	0,76% (0,49% a 0,99%)	132 (101 a 203)	por año
	Aplicando al	4,94%	de eventos estimados en el control en	2,1	años de seguimiento	3,31%	4,94%	0,67 (0,57-0,79)	1,63% (1,06% a 2,12%)	61 (47 a 94)	en 2,14 años

Intervalo de predicción al 95%: 0,67 (0,24-1,88)

Tabla M-7->nnt-7: Hospitalización por Insuficiencia cardíaca														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
8	20190613-ECA CREDENCE 30m, ERC+100DM [Cana vs PI], -ERT -MACE. Perkovic	ECA		2,5	89 / 2202	1,62%	141 / 2199	2,56%	63	48,1%	0,63 (0,49-0,82)	2,37% (1,04% a 3,68%)	42 (27 a 96)	Moderada
	20210114-ECA SCORED 16m, ERC+100DM [Sota vs PI], -InsCar =Mort yCV. Bhatt	ECA		1,3	245 / 5292	3,47%	360 / 5292	5,10%	69	51,9%	0,68 (0,58-0,8)	2,17% (1,28% a 3,06%)	46 (33 a 78)	Moderada
Total estudios:	2		I² = 92%	1,7	334 / 7494	2,66%	501 / 7491	3,99%	67,2	100,0%	0,66 (0,39-1,12)			Moderada

I² de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción: **no aplicable**

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios						% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	3,99%	de eventos/año en el control, para una edad media de	67,2	años de edad	2,62%	3,99%	0,66 (0,39-1,12)	1,37% (-0,46% a 2,45%)	73 (41 a -217)	por año
	Aplicando al	6,69%	de eventos estimados en el control en	1,7	años de seguimiento	4,39%	6,69%	0,66 (0,39-1,12)	2,3% (-0,77% a 4,11%)	43 (24 a -130)	en 1,68 años

Intervalo de predicción al 95%: **no aplicable**

Tabla M-10->nnt-10: Cetoacidosis diabética														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
7 - 8	20190613-ECA CREDENCE 30m, ERC+100DM [Cana vs PI], -ERT -MACE. Perkovic	ECA		2,5	11 / 2200	0,20%	1 / 2197	0,02%	63	12,1%	86,47 (11,17-669,43)	-0,49% (-0,72% a -0,1%)	-202 (-990 a -140)	Moderada
	20201008-ECA DAPA-CKD 24m, ERC-67DM [Dapa vs PI] -ERC -Mort. Heerspink	ECA		2,0	0,01 / 2149	0,00%	2 / 2149	0,05%	61,8	0,1%	0,04 (0-12330584,67)	0,01% (-0,02% a 0,19%)	8053 (522 a -4615)	Alta-Moderada
	20210114-ECA SCORED 16m, ERC+100DM [Sota vs PI], -InsCar =Mort yCV.	ECA		1,3	30 / 5291	0,43%	14 / 5286	0,20%	69	76,4%	10,35 (5,49-19,51)	-0,51% (-0,69% a -0,27%)	-195 (-370 a -146)	Moderada
	20221104-ECA EMP-KN 24m, ERC [Empa vs PI], -SLP-ERC =Mort. Herrington	ECA		2,0	6 / 3304	0,09%	1 / 3305	0,02%	64	11,4%	285,15 (34,34-2367,86)	-0,18% (-0,28% a 0,03%)	-553 (3022 a -358)	Alta-Moderada
Total estudios:	4		I² = 8%	1,8	47,01 / 12944	0,20%	18 / 12937	0,08%	65,5	100,0%	2,91 (1,39-6,08)			Moderada

I² de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción: Moderada-Baja

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios										% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al		0,08%	de eventos/año en el control, para una edad media de			65,5	años de edad		0,22%	0,08%	2,91 (1,39-6,08)	-0,15% (-0,39% a -0,03%)	-683 (-3332 a -256)	por año
	Aplicando al		0,14%	de eventos estimados en el control en			1,8	años de seguimiento		0,4%	0,14%	2,91 (1,39-6,08)	-0,27% (-0,71% a -0,05%)	-377 (-1839 a -141)	en 1,81 años

Intervalo de predicción al 95%: **2,91 (0,50-17,04)**

Tabla M-11->nnt-11: Contracción del volumen del líquido extracelular														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intervención	% Eventos/ año, Grupo Intervención	Nº Eventos / total pacientes; Grupo control	% Eventos/ año, Grupo control	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	20190613-ECA CREDENCE 30m, ERC+100DM [Cana vs PI], -ERT -MACE. Perkovic	ECA		2,5	144 / 2200	2,62%	115 / 2197	2,09%	63	25,1%	9,84 (7,73-12,53)	-5,88% (-6,85% a -4,76%)	-17 (-21 a -15)	Moderada-Baja
	20201008-ECA DAPA-CKD 24m, ERC-67DM [Dapa vs PI] -ERC -Mort. Heerspink	ECA		2,0	127 / 2149	2,95%	90 / 2149	2,09%	61,8	22,1%	10,19 (7,81-13,3)	-5,33% (-6,26% a -4,25%)	-19 (-24 a -16)	Moderada
	20210114-ECA SCORED 16m, ERC+100DM [Sota vs PI], -InsCar =Mort yCV.	ECA		1,3	278 / 5291	3,94%	213 / 5286	3,02%	69	34,8%	6,3 (5,29-7,52)	-4,42% (-5% a -3,78%)	-23 (-26 a -20)	Moderada-Baja
	20221104-ECA EMP-KN 24m, ERC [Empa vs PI], -SLP-ERC =Mort. Herrington	ECA		2,0	83 / 3304	1,26%	76 / 3305	1,15%	64	17,9%	51,9 (38,1-70,71)	-2,46% (-2,94% a -1,87%)	-41 (-53 a -34)	Moderada
Total estudios:	4		I² = 40%	1,8	632 / 12944	2,69%	494 / 12937	2,11%	65,5	100,0%	1,27 (1,09-1,48)			Moderada

I² de 0%-25%: heterogeneidad baja; 25%-50%: moderada, 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Rebaja por su intervalo de predicción: Moderada-Baja

Si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios										% Eventos, Grupo Intervención	% Eventos, Grupo control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al		2,11%	de eventos/año en el control, para una edad media de			65,5	años de edad		2,68%	2,11%	1,27 (1,09-1,48)	-0,57% (-1,02% a -0,19%)	-174 (-523 a -98)	por año
	Aplicando al		3,82%	de eventos estimados en el control en			1,8	años de seguimiento		4,86%	3,82%	1,27 (1,09-1,48)	-1,04% (-1,85% a -0,35%)	-96 (-289 a -54)	en 1,81 años

Intervalo de predicción al 95%: **1,27 (0,78-2,09)**

Tabla nnt-1 a 7 y 10 a 11: 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, 4 ECA ERC [4 Glifloz vs PI]	Grupo Gliflozinas, n _i = N° participantes según se informa para cada línea	Grupo Placebo, n _c = N° 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-7->nnt-7 para los beneficios, y desde M-10->nnt-10 a M-11->nnt-11 para los efectos adversos		
	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)

N° de ECAs combinados	Gliflozinas involucradas	N° de participantes: n _i vs n _c	Estimación de la validez GRADE de la evidencia (resultado)	Índice de heterogeneidad
-----------------------	--------------------------	---	--	--------------------------

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC

N° de personas con el evento que se está midiendo por cada 100 tratadas con	
Gliflozinas	Placebo

Tabla 3tB-1 a 7: 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 BENEFICIO

Variable	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	N° de ECAs combinados	Gliflozinas involucradas	N° de participantes: n _i vs n _c	Estimación de la validez GRADE de la evidencia (resultado)	Índice de heterogeneidad	Gliflozinas	Placebo
nnt-1: Mortalidad por todas las causas, en 22 meses	5,04%	5,87%	0,86 (0,74-0,99)	0,83% (0,04% a 1,51%)	121 (66 a 2714)	4 ECA	cana, dapa, sota, empa	12.950 vs 12.948	Moderada-Baja	I ² = 50%	5	6
nnt-2: Mortalidad por causa cardiovascular, en 22 meses	2,98%	3,55%	0,84 (0,74-0,96)	0,57% (0,14% a 0,94%)	177 (107 a 702)	4 ECA	cana, dapa, sota, empa	12.950 vs 12.948	Moderada-Baja	I ² = 0%	3,0	3,6
nnt-3: Mortalidad por causa renal, en 26 meses	0,11%	0,2%	0,55 (0,23-1,33)	0,09% (-0,06% a 0,15%)	1131 (660 a -1566)	3 ECA	cana, dapa, empa	7.658 vs 7.656	Moderada	I ² = 0%	0,1	0,2
nnt-4: Declinación de la FGe ≥ 40% ó ≥ 50% desde el inicio, en 26 meses	8,16%	12,37%	0,66 (0,49-0,89)	4,21% (1,36% a 6,33%)	24 (16 a 73)	2 ECA	dapa, empa	5.456 vs 5.447	Moderada	I ² = 80%	8	12
nnt-5: Declinación de la FGe hasta <15 ml/min, en 26 meses	3,63%	5,38%	0,67 (0,58-0,79)	1,75% (1,15% a 2,26%)	57 (44 a 87)	3 ECA	cana, dapa, empa	7.658 vs 7.656	Moderada	I ² = 0%	3,6	5,4
nnt-6: 1 ^{er} evento de [Diálisis o Trasplante renal], en 26 meses	3,31%	4,94%	0,67 (0,57-0,79)	1,63% (1,06% a 2,12%)	61 (47 a 94)	3 ECA	cana, dapa, empa	7.658 vs 7.656	Moderada	I ² = 0%	3,3	4,9
nnt-7: Hospitalización por Insuficiencia cardíaca, en 20 meses	4,39%	6,69%	0,66 (0,39-1,12)	2,3% (-0,77% a 4,11%)	43 (24 a -130)	2 ECA	cana, sota	7.494 vs 7.491	Moderada	I ² = 92%	4,4	6,7

21,3	0,1	0,6	22	meses
21,5	0,1	0,4	22	meses
23,8	0,5	1,6	26	meses
25,1	0,2	0,7	26	meses
25,1	0,2	0,6	26	meses

VARIABLES EXPERIENCIALES DE EFECTOS ADVERSOS

nnt-10: Cetoacidosis diabética, en 22 meses	0,4%	0,14%	2,91 (1,39-6,08)	-0,27% (-0,71% a -0,05%)	-377 (-1839 a -141)	4 ECA	cana, dapa, sota, empa	12.950 vs 12.948	Moderada-Baja	I ² = 8%	0,4	0,1
nnt-11: Contracción del volumen del líquido extracelular, en 22 meses	4,86%	3,82%	1,27 (1,09-1,48)	-1,04% (-1,85% a -0,35%)	-96 (-289 a -54)	4 ECA	cana, dapa, sota, empa	12.950 vs 12.948	Moderada-Baja	I ² = 40%	5	4

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efecto/s adverso/s; ECA: estudio controlado aleatorizado (ensayo clínico); ERC: enfermedad renal crónica; FGe: tasa de filtración glomerular estimada, en ml/min/1,73 m² de superficie corporal; 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; cana: canagliflozina; dapa: dapagliflozina; sota: sotagliflozina; empa: empagliflozina.

Índice de Heterogeneidad I²: 0%-25%: baja; 25%-50%: moderada; 50%-75%: alta; y 75%-100%: muy alta

Gráfico g-2: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Mortalidad por causa cardiovascular (Mort CV)", durante un seguimiento de 22 meses.

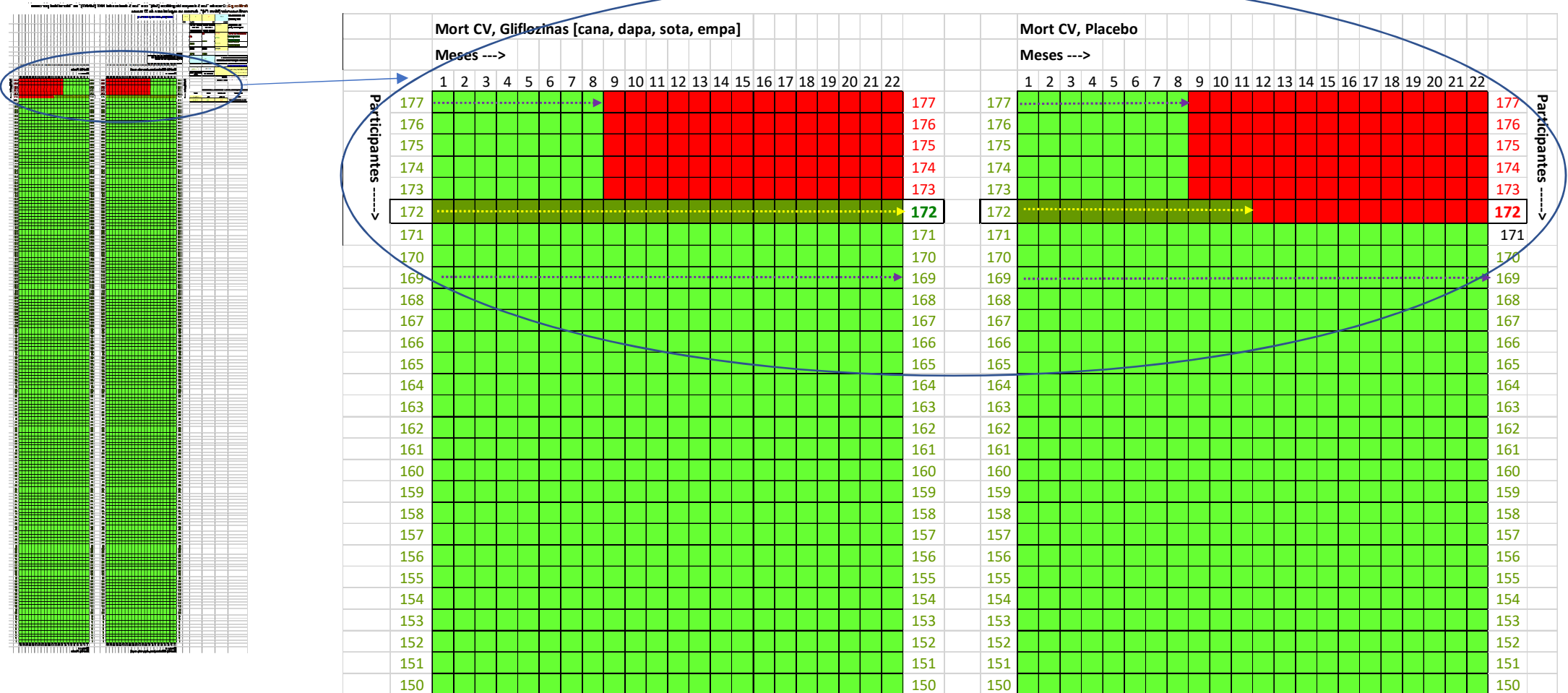


Gráfico g-4: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Declinación de la FGe ≥40% ó ≥50% desde el inicio", durante un seguimiento de 26 meses.

