

ARTÍCULO ORIGINAL

# Efectividad y seguridad comparada de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en diabetes *mellitus* tipo 2: revisión rápida de revisiones sistemáticas y metaanálisis

## *Comparative effectiveness and safety of Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in type 2 diabetes mellitus: rapid review of systematic reviews and meta-analyses*

Chacón K,<sup>1</sup> Mendivelso F,<sup>2</sup> Gómez O,<sup>3</sup> González C,<sup>4</sup> Pinto D,<sup>5</sup> Yama E,<sup>6</sup> Moscoso E,<sup>7</sup> Acevedo JR,<sup>8</sup> Bohórquez LF,<sup>9</sup> Rincón O,<sup>10</sup> Ruiz PC,<sup>11</sup> Espitia Malagón RA,<sup>12</sup> Isaza M,<sup>13</sup> Aroca G,<sup>14</sup> Tovar H,<sup>15</sup> Luján D,<sup>16</sup> Rodríguez M,<sup>17</sup> Hamann O,<sup>18</sup> Yomayusa N.<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Ft. MSc epidemiología clínica. Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC), Keralty. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>MD, cirujano. Esp., Msc, MPH, FETP, IGEC. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup>MD, especialista en medicina familiar, IGEC, Keralty. Profesor asociado, Universidad del Bosque. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup>MD, especialista en medicina interna y nefrología, magíster en epidemiología, Clínica Universitaria Colombia, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup>MD, especialista en medicina interna, coordinador, posgrado en medicina interna, Fundación Universitaria Sanitas, internista adscrito, Oficina Internacional Clínica Universitaria Colombia. Bogotá

<sup>6</sup>MD, especialista en medicina interna, nefrología. Clínica Colsanitas. Bogotá, Colombia.

<sup>7</sup>MD, especialista en endocrinología. Coordinador, servicio de endocrinología, Clínica Reina Sofía, Colsanitas. Bogotá, Colombia.

<sup>8</sup>MD, especialista en medicina interna, IGEC. Keralty. Bogotá, Colombia.

<sup>9</sup>MD, especialista en diabetes. Bogotá, Colombia.

<sup>10</sup>MD, especialista en medicina interna, endocrinología y docencia universitaria, unidad de práctica integrada en diabetes, Sanitas. Coordinador, servicio de endocrinología y posgrado en endocrinología, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

<sup>11</sup>MD, especialista en medicina interna, endocrinología y diabetes. Bogotá, Colombia.

<sup>12</sup>MD, especialista en medicina familiar. Director científico de núcleo norte, Sanitas. Bogotá, Colombia.

<sup>13</sup>MD familiar, experto en diabetes mellitus. Líder, programa diabetes, Colsanitas, Banco de la República. Bogotá, Colombia.

<sup>14</sup>MD, especialista en nefrología, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial. Bogotá, Colombia.

<sup>15</sup>MD, especialista en medicina interna y endocrinología, Clínica Colsanitas. Bogotá, Colombia.

<sup>16</sup>MD, especialista medicina interna y endocrinología, Asociación Colombiana de Diabetes Bogotá, Colombia.

<sup>17</sup>MD, especialista en medicina interna y nefrología, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial. Bogotá, Colombia.

<sup>18</sup>MD, especialista en medicina familiar integral. Director, programa Medicina Familiar Integral, FUJNC. Presidente, Sociedad Colombiana de Medicina Familiar (SOCMEF). Bogotá, Colombia.

<sup>19</sup>MD, especialista en medicina interna y nefrología. Grupo de investigación traslacional, IGEC, Keralty. Bogotá, Colombia.

**Autor de correspondencia:** Kelly Rocío Chacón Acevedo

**Correo electrónico:** krchacon@colsanitas.com

**Fecha de recepción:** 03/06/2020

**Fecha de aceptación:** 10/03/2021

## Resumen

**Objetivo:** recopilar y evaluar la evidencia disponible respecto a la efectividad y seguridad comparada de inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

**Metodología:** se realizó una revisión sistemática rápida de revisiones sistemáticas de iSGLT2 en las bases de datos Medline y Embase hasta septiembre de 2019. El desenlace primario cardiovascular incluyó eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) que corresponden a muerte por causa cardiovascular, ataque cerebrovascular (ACV) no fatal, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, además de hospitalización por insuficiencia cardíaca; desenlace renal (definido como progresión de enfermedad renal), disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) y de la relación albuminuria-creatinuria. El desenlace de seguridad agrupó hipoglucemia, fracturas, infecciones urinarias, entre otros. La calidad metodológica de las revisiones se evaluó con el instrumento *A measurement Tool to Assess Systematic Review* (AMSTAR-2) modificado.

**Resultados:** se incluyeron 5 revisiones sistemáticas de la literatura de calidad media y alta según AMSTAR-2 modificado, entre las cuales se encontró que los iSGLT2 reducen el riesgo de mortalidad cardiovascular en un 23 %, de mortalidad por todas las causas en 20 % y en admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca en un 33 %, en comparación con el cuidado estándar. En cuanto al desenlace renal, los iSGLT2 enlentecen el deterioro de la enfermedad renal y reducen la progresión a albuminuria en pacientes con proteinuria ya documentada. En el desenlace de seguridad se observa una mayor posibilidad de desarrollar infecciones del tracto genitourinario respecto a antidiabéticos orales.

**Conclusiones:** la evidencia sugiere que los iSGLT2 son efectivos en la reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular, de mortalidad por todas las causas, de admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca, de progresión de la nefropatía y del desarrollo de enfermedad renal en estadio final. En desenlaces de seguridad, la evidencia sugiere que los iSGLT2 tienen menor riesgo de eventos de hipoglucemia.

**Palabras clave:** inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, hipoglucemia.

## Abstract

**Aim:** To evaluate the evidence of effectiveness and safety of sodium glucose co-transporter inhibitors type 2 (iSGLT2) in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methodology:** A rapid systematic review of systematic reviews of iSGLT2 was performed in the Medline and Embase databases until September 2019. Cardiovascular outcome was major cardiovascular adverse events (MACE): death due to cardiovascular causes, non-fatal stroke and acute non-fatal

myocardial infarction, in addition to hospitalization for heart failure; renal outcome was progression of renal disease, decrease in glomerular filtration rate and albumin-creatinine ratio. The safety outcome comprehended hypoglycemia, fractures, and urinary infections. The methodological quality was evaluated with the modified *A measurement Tool to Assess Systematic Review* (AMSTAR-2) tool.

**Results:** Five systematic reviews of the literature of medium and high-quality AMSTAR-2 were included. The iSGLT2 reduces the risk of cardiovascular mortality by 23%, from all-cause mortality by 20% and in hospital admission for heart failure in 33% versus standard care. In addition, the iSGLT2 slows the deterioration of renal disease and reduces the progression to albumin in patients with documented proteinuria. In the safety outcome, there is a greater possibility of developing genitourinary tract infections with respect to oral antidiabetics.

**Conclusions:** The evidence suggests that iSGLT2 are effective in reducing the risk of cardiovascular mortality, all-cause mortality, hospital admission for heart failure, progression of nephropathy and the development of end-stage renal disease. In safety outcomes, the evidence suggests that iSGLT2 have a lower risk of hypoglycemic events.

**Keywords:** Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Type 2 Diabetes Mellitus; Cardiovascular Diseases; Kidney Diseases; Hypoglycemia.

## Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es una condición crónica de interés para la agenda de salud pública mundial debido a su impacto en la calidad de vida de los pacientes, complicaciones, secuelas y el alto costo sanitario que implica su manejo (1). Según el estudio de carga de enfermedad, en 2016 la DM2 ocupó el cuarto lugar en las causas de discapacidad y el puesto 15 en causas de muerte prematura, y se espera que en 2040 esta condición sea la séptima causa de muerte a nivel mundial (2).

Para 2014, 422 millones de adultos fueron diagnosticados DM2 en el mundo, con una prevalencia entre 4,7 % y 8,5 % (1); mientras que en Colombia en 2017 la prevalencia fue de 2,2 %, siendo en el régimen contributivo, 3,4 % frente al 1,6 % del régimen subsidiado (3, 4). En países de bajos ingresos se espera que en 2045 esta condición incremente el 62 % (4). El gran interés en la DM2 desde las agendas sanitarias mundiales radica en la carga de enfermedad que implica para los sistemas de salud y la calidad de vida de las poblaciones al asociarse con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y enfermedad renal crónica (ERC), consideradas en Colombia las primeras causas de muerte (3).

Según la guía de práctica clínica (GPC) nacional, el objetivo del manejo de la DM2 es lograr el control metabólico a través de modificación de estilos de vida y tratamiento farmacológico, empleando antidiabéticos orales en monoterapia o

en combinación, principalmente con metformina. A pesar de la efectividad de este tratamiento, persiste un número importante de pacientes que no logra las cifras de control (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] < 7 %) para quienes la terapia farmacológica intensiva o en combinación con otros medicamentos se presenta como una alternativa de manejo retardadora durante la toma de decisiones clínicas (5).

Los recientes consensos internacionales proponen no solo adoptar como meta el control de la HbA<sub>1c</sub>, sino también que, a través de nuevas herramientas farmacológicas, se favorezcan desenlaces de importancia clínica como el cardiovascular y renal (1).

Los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2) hacen parte de este grupo de nuevos medicamentos cuyos resultados renales y cardiovasculares sugieren desenlaces favorables. La evidencia disponible incluye poblaciones con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular establecida, y presenta algunas limitaciones en el diseño de los estudios, aspectos que dificultan la generalización de los resultados. Ante esta problemática, se planteó como objetivo de la presente revisión recopilar y evaluar la evidencia disponible relacionada con la efectividad y seguridad comparada de los iSGLT2 en pacientes con DM2, en el marco de la definición de un estándar de práctica clínica y posicionamiento terapéutico como alternativa de tratamiento de pacientes con DM2 en instituciones de salud colombianas, en la que se procure el uso racional de estas moléculas, recientemente incluidas en el plan de beneficios en salud (PBS) del país.

## Método

Se realizó una revisión sistemática rápida de la literatura hasta septiembre de 2019, para una pregunta de investigación PICOT definida *a priori*. La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos Medline y Embase a partir del empleo de los términos: “adult, diabetes mellitus type 2, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, SGLT2 inhibitors, canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin”. Además, se consultaron expertos clínicos para rastrear otros artículos. La estrategia de búsqueda por cada base de datos se presenta en el **Tabla 1**; sin límites por idioma y fecha de publicación.

Los desenlaces primarios de efectividad se categorizaron en cardiovasculares y renales. El desenlace cardiovascular fue el *Major Adverse Cardiovascular Event* (MACE): muerte por causa cardiovascular, ataque cerebrovascular (ACV) no fatal, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca. El desenlace renal incluyó progresión de enfermedad renal, relación albuminuria-creatinuria, reducción de la tasa estimada de filtración glomerular (eTFG) < 40 % o duplicación de creatinina, necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR), trasplante de riñón o eTFG < 15 mL/min, y muerte por causa renal. Para el desenlace de seguridad, se tuvo en cuenta

la hipoglucemia, fractura, infección del tracto genitourinario y eventos adversos asociados con la intervención.

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda por base de datos consultada**

#	Consulta Embase
S13	#5 AND #12
S12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
S11	ertugliflozin
S10	empagliflozin:ab,ti
S9	dapagliflozin:ab,ti
S8	canagliflozin:ab,ti
S7	'sglt 2':ab,ti
S6	'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor':ab,ti
S5	#3 AND #4
S4	#1 OR #2
S3	adult:ab,ti
S2	'type 2 diabetes mellitus':ab,ti
S1	'non insulin dependent diabetes mellitus':ab,ti
#	Consulta Medline
S7	S5 AND S6
S6	S3 OR S4
S5	S1 AND S2
S4	AB canagliflozin OR AB dapagliflozin OR AB empagliflozin OR AB ertugliflozin
S3	AB SGLT2 OR AB sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors OR AB SGLT2 inhibitors
S2	AB type 2 diabetes OR AB type 2 diabetes mellitus OR AB non-insulin dependent diabetes mellitus
S1	AB adults

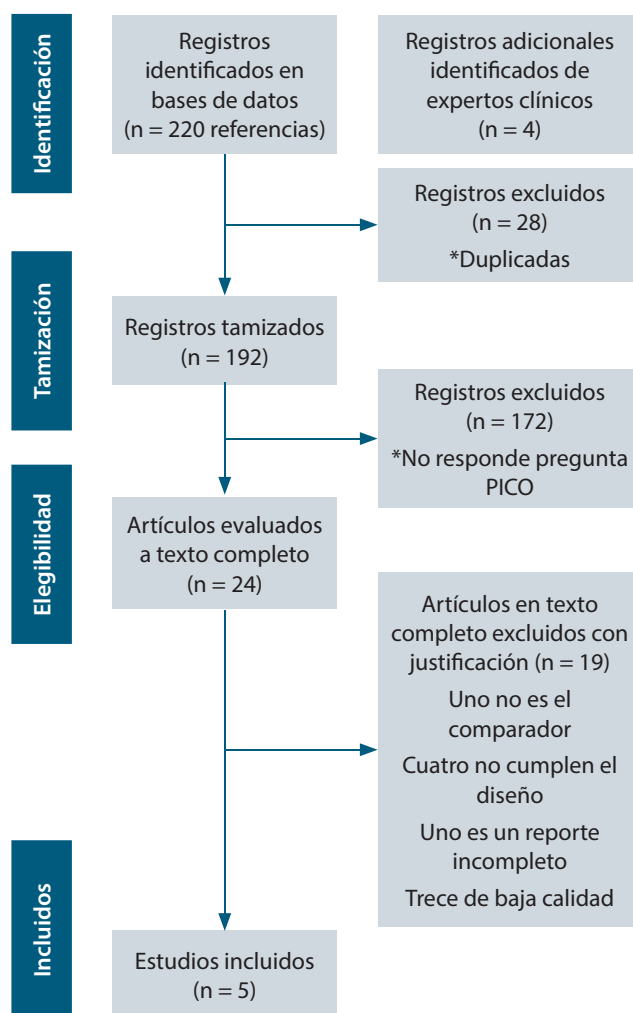
La selección de artículos y extracción de datos se realizó por un investigador. La selección se realizó a partir del título y resumen; los considerados de potencial elección se revisaron completamente y se verificó que fueran estudios secundarios tipo revisiones sistemáticas de literatura o metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), cuya población de estudio fuera de adultos (> 18 años) con diagnóstico de DM2. La intervención de interés correspondió a los iSGLT2 comparado con la terapia estándar. La calidad metodológica fue evaluada con la herramienta *A measurement Tool to Assess Systematic Re-*

view (AMSTAR-2) (6) modificada, cuyo resultado también fue un criterio de elegibilidad, de tal manera que las conclusiones se basaran en la mejor y más actualizada evidencia disponible. La síntesis de la evidencia se presenta de manera descriptiva.

## Resultados

Se encontró un total de 224 referencias, de las cuales 28 fueron removidas por duplicidad. La tamización por título y resumen se realizó para 196 referencias, y se excluyeron otras 172 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. 24 referencias fueron revisadas a texto completo y se excluyeron 19 por no cumplir con el criterio de comparador, diseño de estudio, reporte incompleto y baja calidad, por lo que finalmente se incluyeron 5 revisiones sistemáticas de la literatura (7-11). El proceso de selección se detalla en la **Figura 1**. Las exclusiones se detallan en el **Tabla 2**.

**Figura 1. Flujograma de selección de información.**



\*Motivo de exclusión. PICO: Población, Intervención, Comparador, Desenlaces (Outcome en inglés)

## Características de los estudios incluidos

Se presentan en la **Tabla 3**. Las revisiones sistemáticas de la literatura incluidas se publicaron entre 2015 y 2019, y obtuvieron una calificación de calidad media y alta según la herramienta AMSTAR-2 modificada. El principal motivo de incumplimiento fue la ausencia de reporte del protocolo preestablecido y la evaluación del sesgo de publicación. Las 5 revisiones sistemáticas de la literatura se basaron en ensayos clínicos aleatorizados que incluyen entre 4 y 48 estudios de este tipo, publicados desde 2011 hasta 2019.

La calidad de los estudios evaluados se realizó con la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane (7, 8, 10, 11) y la escala de Jadad modificada (9). Los comparadores fueron: cuidado estándar, agonista del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), glimepirida, sitagliptina y linagliptina. El desenlace cardiovascular fue evaluado en la revisión de Hussein y colaboradores, 2019 (11); el desenlace renal, por Neuen y colaboradores, 2019 (7), Bae y colaboradores, 2019 (8) y Xu y colaboradores, 2017 (10); y el desenlace de seguridad fue abordado por los estudios de Hussein y colaboradores, 2019 (11) y Liu y colaboradores, 2015 (9). Una de las revisiones sistemáticas de la literatura incluyó los resultados de estudios primarios a través de metaanálisis en red o comparaciones indirectas con el fin de comparar los iSGLT2 con análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) (11); las otras revisiones resultaron en metaanálisis que comparan el cuidado estándar (placebo) u otros antidiabéticos con iSGLT2.

Todas las revisiones sistemáticas de la literatura realizaron análisis por subgrupos, entre los que se encontraban: molécula y duración de la acción (11), tipo de inhibidor, placebo o control activo, uso concomitante de inhibidores RAAS, duración del ensayo clínico, edad basal, duración de DM2, nivel basal de HbA<sub>1c</sub>, ERC (definida como eTFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o microalbuminuria o macroalbuminuria), hiperfiltración (definida como eTFG > 125 mL/min x 1,73 m<sup>2</sup>) (10) y por estudios que no incluyeron sitagliptina (9). Los resultados extraídos de las revisiones sistemáticas de la literatura incluidas se presentan en la **Tabla 4**.

## Desenlace cardiovascular

Los hallazgos de la revisión de Hussein y colaboradores, presentados en la **Tabla 5**, se reportaron principalmente para la población con enfermedad cardiovascular establecida. En la comparación de los iSGLT2 con el cuidado estándar, se encontró que la intervención reduce el riesgo de mortalidad cardiovascular en 23 %, de mortalidad por todas las causas, en 20 %, y de admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca, en 33 %. Al comparar el aGLP-1 con los iSGLT2 de manera indirecta a través de un metaanálisis en red, se encontró que los pacientes tratados con iSGLT2 reportaron una menor frecuencia de admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca.



Tabla 2. Registros excluidos

Autor, año	Título	Motivo de exclusión
CADTH, 2019	Clinical Review Report ERTUGLIFLOZIN (STEGLATRO)	Calidad críticamente baja
CADTH, 2019	Common Drug Review New Combination Product	Reporte incompleto
CADTH, 2019	Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines	Diseño metodológico
Milder et al, 2019	Combination Therapy with an SGLT2 Inhibitor as Initial Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis	Calidad baja
CADTH, 2017	Common Drug Review Empagliflozin and Metformin Fixed-Dose Combination (Synjardy)	Calidad críticamente baja
CADTH, 2016	Common Drug Review Dapagliflozin (Forxiga)	Calidad críticamente baja
Wu, 2017	Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis	Calidad baja
Maruthur et al, 2016	Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis	Calidad críticamente baja
Xiong et al, 2016	Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes A meta-analysis of randomized controlled trials	No comparador
Zaccardi et al, 2016	Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis	Calidad baja
CADTH, 2019	Common Drug Review Empagliflozin (Jardiance)	Calidad baja
Mearns et al, 2015	Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis	Calidad críticamente baja
Rosenstock et al, 2015	Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled with Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin	Diseño metodológico
Saeed y Narendran, 2014	Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a review of the literature	Revisión narrativa
Scott, 2014	Empagliflozin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	Revisión narrativa
Sun et al, 2014	The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials	Calidad baja
Vasilacou et al, 2013	Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis	Calidad baja
Zelniker et al, 2019	Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials	Calidad baja
Zelniker et al, 2018	SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials	Calidad baja

**Tabla 3. Características de las revisiones sistemáticas de la literatura incluidas**

Autor	Diseño de estudios primarios, n	Estudios primarios incluidos	Criterios de elegibilidad	Intervención	Comparador	Desenlaces	Tiempo de seguimiento
Hussein, 2019	8 ECA, 60 082	Zinman B et al, 2015 (EMPA-REG OUTCOME); Neal B et al, 2017 (CANVAS); Pfeffer MA et al, 2015 (ELIXA); Marso SP et al 2016 (LEADER); Marso SP et al, 2016 (SUSTAIN-6); Holman RR et al, 2017 (EXSCEL); Hernández AF et al, 2018 (HARMONY)	Inclusión, ECA, adultos con DM2, objetivo: seguridad y eficacia cardiovascular de SGLT2 o aGLP-1	SGLT2 o aGLP-1 Empagliflozina Canagliflozina Dapagliflozina	Placebo, SGLT2 o aGLP-1	Eficacia: *MACE 3 puntos, ACV no fatal, IAM no fatal, mortalidad cardiovascular *Todas las causas de mortalidad *Readmisión hospitalaria para insuficiencia cardíaca Seguridad: eventos de hipoglucemia, fractura de hueso, amputación, infección del tracto urinario, pancreatitis, cetoacidosis diabética	83,3 a 296,4 semanas
Neuen, 2019	4 ECA, 38 723	Zinman B et al, 2015 (EMPA-REG OUTCOME); Neal B et al, 2017 (CANVAS); DECLARE TIMI 58-CREDENCE	Inclusión, ECA, adultos con DM2	Empagliflozina: 10 y 25 Canagliflozina: 100 y 300 Dapagliflozina: 10	Placebo, control activo	Compuesto de diálisis crónica, trasplante de riñón o muerte debido a enfermedad del riñón	135,2 a 218,4 semanas
Bae, 2019	48 ECA, 58 165	Bailey, 81; Barnett, 35; Bolinder, 46; Cefalu, 39; Cherney, 7 <sup>b</sup> ; Forst, 49; Häring, 32; Häring, 33; Heerspink, 59; Inagaki, 82; Januzzi, 83; Ji, 84; Ji, 43; Kaku, 85; Kashiwagi, 63; Kohan, 15; Kovacs, 34; Kovacs, 61; Kosiborod, 30 <sup>b</sup> ; Leiter, 38; Lu, 52; Neal, 9; Perkovic, 20; Pollock, 21; Rodbard, 51; Rosenstock, 62; Søfteland, 53; Strojek, 86; Tikkanen, 54; Wanner, 6; Weber, 40; Wilding, 48; Wilding, 65; Yale, 60; Cefalu, 50; DeFronzo, 44; Frías, 55; Hadjadj, 57; Heerspink, 8; Leiter, 41; Lewin, 56; Nauck, 47; Ridderstråle, 45; Roden, 31; Rosenstock, 58; Scherthner, 42; Stenlöf, 64	ECA, comparaban los iSGLT2 con placebo u otros fármacos antidiabéticos ≥ 12 semanas de duración del estudio Pacientes con diabetes tipo 2	Empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina	Placebo, antidiabéticos: glimepirida, linagliptina, sitagliptina, metformina	Relación albuminuria-creatinuria (UACR) TFG Microalbuminuria (UACR > 30 mg/g) Macroalbuminuria incidentes (UACR > 300 mg/g) Duplicación de la creatinina sérica Insuficiencia renal Enfermedad renal en estadio final Terapia de reemplazo renal, diálisis o trasplante de riñón	12 a 296 semanas

No hubo resultados concluyentes respecto al MACE compuesto de 3 puntos, definido previamente en la metodología y tampoco en los desenlaces medidos de forma independiente (ACV, IAM, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas).

#### Desenlace renal

Fue abordado por 3 de las 5 revisiones (7, 8, 10); los hallazgos se resumen en la **Tabla 6**. La eTFG fue evaluada por Xu y colaboradores (10), y Bae y colaboradores (8). Ambos estudios coinciden en que no hay diferencias en este desenlace al

**Tabla 3. Características de las revisiones sistemáticas de la literatura incluidas (continuación)**

Autor	Diseño de estudios primarios, n	Estudios primarios incluidos	Criterios de elegibilidad	Intervención	Comparador	Desenlaces	Tiempo de seguimiento	
Xu, 2017	47 ECA, 22 843	Baile et al, 2015 Barnett et al, 2014 Bode et al, 2013 Bolinder et al, 2012 Cefalu et al, 2013 DeFronzo et al, 2015 Fonseca et al, 2013 Forst et al, 2014 Haring et al, 2014 Haring et al, 2013 Inagaki et al, 2014 Ji et al, 2015 Ji et al, 2014 Kadowaki et al, 2014 Kashiwagi et al, 2015 <sup>a</sup> Kashiwagi et al, 2015 <sup>b</sup> Kashiwagi et al, 2015 <sup>c</sup> Kashiwagi et al, 2015 <sup>d</sup> Kohan et al, 2014 Kovacs et al, 2014 Lambers Heerspink et al, 2013 Lavalle-Gonzalez et al, 2013	Lewin et al, 2015 Lu et al, 2016 Nauck et al, 2011 Nishimura et al, 2015 Qiu, Capuano y Meininger, 2014 Ridderstrale et al, 2014 Rodbard et al, 2016 Roden et al, 2013 Rosenstock et al, 2016 Rosenstock et al, 2014 Rosenstock et al, 2015 Ross et al, 2015 Schernthaner et al, 2013 SchummDraeger et al, 2015 Sha et al, 2014 Strojek et al, 2011 Tikkanen et al, 2015 Wanner et al, 2016 Weber et al, 2016 Wilding et al, 2013 <sup>a</sup> Wilding et al, 2013 <sup>b</sup> Wilding et al, 2009 Wilding et al, 2012 Yale et al, 2013	Inclusión: Adultos con DM2 Compara inhibidores SGLT2 con placebo u otro antidiabético Reporte de cambios en la TFG y relación albúmina/creatinina Publicación en inglés Exclusión: Múltiples publicaciones del mismo estudio (se incluye solo la primera)	SGLT2	Placebo antidiabético	Cambios en la TFG y relación albúmina/creatinina	12 a 156 semanas
Liu, 2015	14 ECA	Bailey et al, 2013 Barnett et al, 2014 Bode et al, 2015 Bolinder et al, 2014 Cefalu et al, 2013 Lavalle Gonzalez et al, 2013 Leiter et al, 2014 Nauck et al, 2011, 2014 Ridderstrale et al, 2014 Rosenstock et al, 2014 Schernthaner et al, 2013 Wilding, Woo, Rohwedder, Sugg y Parikh, 2014 Wilding et al, 2013	Inclusión: ECA de eficacia y seguridad de los iSGLT2 Comparación con placebo o antidiabéticos orales DM2 inadecuadamente controlada Al menos una medida de resultado de eficacia y seguridad Mayores de 18 años ECA de al menos 52 semanas Exclusión: ECA información inadecuada de resultados de eficacia y seguridad ECA sin grupo control ECA duración menor a 52 semanas Ensayos con participantes que tenían un aclaramiento de creatinina calculado o TFG estimada inferior a 50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	SGLT2: empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina	Placebo Antidiabéticos orales: glipizida, glibemipirida	Eficacia: control glucémico, peso corporal, presión arterial Seguridad: hipoglucemia, infecciones urinarias y genitales	52 a 104 semanas	

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Tabla 4. Resultados de las revisiones sistemáticas de la literatura incluidas

Autor	Diseño estudios primarios, n	Meta-análisis	Análisis por subgrupos	Resultados
Hussein, 2019	8 ECA, 60 082	Sí	Duración de acción: Corta Larga Molécula: Basada en exendina Sin exendina	iSGLT2 frente a aGLP-1: Eficacia: MACE: HR: 1,02 (IC 95 %: 0,83 a 1,23) ACV no fatal: HR: 0,86 (IC 95 %: 0,55 a 1,30) IAM no fatal: HR: 1,08 (0,82 a 1,37) Mortalidad cardiovascular: HR: 1,18 (0,86 a 1,59) Mortalidad por todas las causas: HR: 1,13 (0,92 a 1,39) Ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca: HR: 0,71 (IC 95 % 0,53 a 0,93) Seguridad: Hipoglucemia: OR: 0,98 (0,63 a 1,53) Fractura ósea: OR: 1,24 (0,32 a 5,12) Amputación: OR: 0,69 (0,09 a 9,35) Pancreatitis: OR: 1,22 (0,20 a 6,70) Infección del tracto urinario: OR: 0,71 (0,10 a 5,57) Cetoacidosis diabética: OR: 0,03 (0,00 a 685,60)
Neuen, 2019	4 ECA, 38 723	Sí	Función renal basal Excreción urinaria de albúmina Uso basal de bloqueantes del RAS	Compuesto de diálisis crónica, trasplante de riñón o muerte por enfermedad renal: RR: 0,67 (IC 95 %: 0,52 a 0,86) Estadio terminal de enfermedad renal: RR: 0,65 (IC 95 %: 0,53 a 0,81) Pérdida sustancial de la función renal, estadio terminal o muerte por enfermedad renal: RR: 0,58 (IC 95 %: 0,51 a 0,66) Pérdida sustancial de la función renal, estadio renal o muerte por enfermedad cardiovascular o renal: RR: 0,71 (IC 95 %: 0,63 a 0,82) Lesión renal aguda: RR: 0,75 (IC 95 %: 0,66 a 0,85) Análisis de subgrupos: Pérdida sustancial de la función renal, estadio terminal o muerte por enfermedad renal: eGFR $\geq$ 90 mL/min x 1,73 m <sup>2</sup> : RR: 0,37 (IC 95 %: 0,21 a 0,63) eGFR 60–< 90 mL/min x 1,73 m <sup>2</sup> : RR: 0,60 (IC 95 %: 0,48 a 0,74) eGFR 45–< 60 mL/min x 1,73 m <sup>2</sup> : RR: 0,55 (IC 95 %: 0,39 a 0,76) eGFR < 45 mL/min x 1,73 m <sup>2</sup> : RR: 0,70 (IC 95 %: 0,54 a 0,91) UACR: UACR < 30 mg/g: RR: 0,46 (IC 95 %: 0,33 a 0,63) UACR 30-300 mg/g: RR: 0,69 (IC 95 %: 0,47 a 1,00) UACR > 300 mg/g: RR: 0,52 (IC 95 %: 0,38 a 0,69) Bloqueador RAS: Con bloqueador: RR: 0,58 (IC 95 %: 0,50 a 0,66) Sin bloqueador: RR: 0,71 (IC 95 %: 0,49 a 1,02)
Bae, 2019	48 ECA, 58 165	Sí	TFG basal y TFG de referencia Relación albuminuria-creatinuria Duración del estudio	Relación albuminuria-creatinuria: DMP: -14,6 mg/g (IC 95 %: -25,1 a -4,1) TFG estimada: DMP: 0,19 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (IC 95 %: -0,44 a 0,82) Microalbuminuria: RR: 0,69 (IC 95 %: 0,49 a 0,97) Macroalbuminuria: RR: 0,49 (IC 95 %: 0,33 a 0,73) Progresión de la nefropatía: RR: 0,73 (IC 95 %: 0,58 a 0,93) Estadio final de enfermedad renal: RR: 0,70 (IC 95 %: 0,57 a 0,86) Análisis de sensibilidad: TFG por TGG basal: TGF < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : DMP: 1,02 (IC 95 %: 3,59 a 1,55) TGF 60 90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : DMP: 0,04 (IC 95 %: 0,91 a 0,82) TGF > 90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : DMP: 1,22 (IC 95 %: 0,35 a 2,78) TFG por duración seguimiento (0 a 26 semanas): DMP: 0,78 (IC 95 %: 1,56 a 0,00) 26 a 52 semanas: DMP: 0,76 (IC 95 %: 0,62 a 2,14) > 52 semanas: DMP: 0,19 (IC 95 %: 0,44 a 0,82)



Tabla 4. Resultados de las revisiones sistemáticas de la literatura incluidas (continuación)

Autor	Diseño estudios primarios, n	Meta-análisis	Análisis por subgrupos	Resultados
Xu, 2017	47 ECA, 22 843	Sí	Tipo de iSGLT2 Placebo o control activo Uso concomitante de inhibidores RAAS Duración del ensayo Edad basal Duración de DM Nivel basal de HbA <sub>1c</sub> ERC (eGFR < 60 mL/min x 1,73 m <sup>2</sup> o microalbuminuria o macroalbuminuria) Hiperfiltración (eGFR ≥ 125 mL/min x 1,73 m <sup>2</sup> )	Eficacia eTFG: DM: 0,33 (IC 95 %: 0,90 a 0,23) eTFG por control activo: DM: 1,87 (IC 95 %: 0,65 a 3,08) eTFG placebo: DM: 0,79 (IC 95 %: 1,29 a 0,29) RAC: DM 7,24 (IC 95 %: 15,54 a 1,06) RAC por control activo: DM: 3,92 (IC 95 %: 18,26 a 10,43) RAC placebo: DM: 9,60 (IC 95 %: 20,34 a 1,14)
Liu, 2015	14 ECA	Sí	Sin ECA sobre sitagliptina	Seguridad Incidencia de hipoglucemia: OR: 0,202 (IC 95 %: 0,059 a 0,691) Hipoglucemia sin ECA de sitagliptina: OR: 0,080 (IC 95 %: 0,051 a 0,126) Hipoglucemia mayor (requiere asistencia de otra persona): OR: 0,187 (IC 95 %: 0,068 a 0,516) Infección urinaria: OR: 1,19 (IC 95 %: 0,99 a 1,43) Infección del tracto genital: OR: 5,71 (IC 95 %: 4,34 a 7,53)

DM: diferencia de medias; DMP: Diferencia de media ponderada, IC: intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona; RAC: Relación albumina-creatinina; RAS: sistema renina-angiotensina; RR: riesgo relativo.

comparar los iSGLT2 con comparadores activos (glimepirida, glipizida, sitagliptina, linagliptina) o el cuidado estándar, aunque existe una heterogeneidad considerable entre los estudios primarios incluidos. En los análisis por subgrupos realizados por Xu y colaboradores respecto a la duración de los estudios, se encontró un descenso más lento en el grupo que recibió iSGLT2 respecto al comparador en tiempos superiores de 52 semanas; este último fue en promedio de 1,73 m<sup>2</sup> (IC 95 %: 0,86 a 3,16), mientras que en estudios menores de 26 semanas la tendencia es a favor del comparador. En el grupo de pacientes con DM2 de más de 10 años de duración hubo una reducción más rápida en comparación con el control, que fue

en promedio de 1,23 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (10). En los hallazgos de Bae y colaboradores se sugiere que la disminución de la eTFG fue más lenta en pacientes con una eTFG basal más alta ( $p = 0,116$ ) y una mayor duración del seguimiento ( $p = 0,038$ ), resultado semejante al reportado por Xu y colaboradores.

Xu y colaboradores (10), y Bae y colaboradores (8) también estudiaron la relación albuminuria-creatinuria, pero los hallazgos no son consistentes entre estos estudios; mientras que Xu y colaboradores (10), con un tiempo de seguimiento entre 12 y 296 semanas, no encontraron diferencias significativas entre los iSGLT2 y el comparador (glimepirida, linagliptina, glipizida, sitagliptina y cuidado estándar [placebo]). Bae

y colaboradores (8), en seguimientos entre 4 y 156 semanas, encontraron una reducción promedio de 14,64 mg/g en la relación albuminuria-creatinuria a favor de los iSGLT2 cuando se comparó contra el cuidado estándar u otros antidiabéticos (glimepirida, glipizida y linagliptina) y, además, reportaron resultados para microalbuminuria, macroalbuminuria, em-

peoramiento de nefropatía y enfermedad renal en estadio final. Sus hallazgos muestran una reducción del riesgo de todos estos desenlaces al comparar los iSGLT2 con un grupo control. Los iSGLT2 redujeron el 31 % de microalbuminuria, 51 % de macroalbuminuria, 27 % de progresión de la nefropatía y 30 % de la enfermedad renal en estadio final.

**Tabla 5. Resultados de las revisiones sistemáticas de la literatura incluidas respecto al desenlace cardiovascular**

Desenlace cardiovascular	Hussein y colaboradores, 2019 (aGLP-1)	Hussein y colaboradores, 2019 (cuidado estándar)
MACE	HR: 1,02 (IC 95 %: 0,83 a 1,23)	0,86 (IC 95 %: 0,74 a 1,01)
ACV no fatal	HR: 0,86 (IC 95 %: 0,55 a 1,30)	1,03 (IC 95 %: 0,74 a 1,43)
IAM no fatal	HR: 1,08 (0,82 a 1,37)	0,87 (IC 95 %: 0,72 a 1,07)
Mortalidad cardiovascular	HR: 1,18 (0,86 a 1,59)	0,77 (IC 95 %: 0,61 a 0,99)
Mortalidad todas las causas	HR: 1,13 (0,92 a 1,39)	0,80 (IC 95 %: 0,68 a 0,95)
Ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca	HR: 0,71 (IC 95 %: 0,53 a 0,93)	0,67 (IC 95 %: 0,53 a 0,85)

**Tabla 6. Resultados de las revisiones sistemáticas de la literatura incluidas respecto al desenlace renal**

Desenlace renal	Neuen y colaboradores, 2019	Bae y colaboradores, 2019	Xu y colaboradores, 2017
Compuesto de diálisis crónica, trasplante de riñón o muerte por enfermedad renal	RR: 0,67 (IC 95 %: 0,52 a 0,86)		
Enfermedad renal en estadio final	RR: 0,65 (IC 95 %: 0,53 a 0,81)	RR: 0,70 (IC 95 %: 0,57 a 0,86)	
Pérdida sustancial de la función renal, estadio final o muerte por enfermedad renal	RR: 0,58 (IC 95 %: 0,51 a 0,66)		
Pérdida sustancial de la función renal, estadio final o muerte por enfermedad cardiovascular o renal	RR: 0,71 (IC 95 %: 0,63 a 0,82)		
Lesión renal aguda	RR: 0,75 (IC 95 %: 0,66 a 0,85)		
Relación albuminuria-creatinuria		DMP: -14,6 (IC 95 %: -25,1 a -4,1)	DM: 7,24 (IC 95 %: 15,54 a 1,06)
eTFG		DMP: 0,19 (IC 95 %: -0,44 a 0,82)	DM: 0,33 (IC 95 %: 0,90 a 0,23)
Microalbuminuria		RR: 0,69 (IC 95 %: 0,49 a 0,97)	
Macroalbuminuria		RR: 0,49 (IC 95 %: 0,33 a 0,73)	
Progresión de la nefropatía		RR: 0,73 (IC 95 %: 0,58 a 0,93)	

Neuen y colaboradores evaluaron el desenlace renal compuesto (diálisis, trasplante o muerte por enfermedad renal) y encontraron que los iSGLT2 reducen el riesgo para este desenlace en el 33 %, la muerte por causa renal en el 42 % y la lesión renal aguda en el 25 % respecto al comparador (cuidado estándar o antidiabéticos). En el análisis por subgrupos realizados por este autor, se mantienen los resultados a favor de la intervención para el desenlace de pérdida de función renal, enfermedad renal en estadio final o muerte por enfermedad renal, excepto para los subgrupos de relación albuminuria-creatinuria entre 30 y 300 mg/g y no uso de bloqueante del RAS (7).

### Desenlace de seguridad

Este resultado se reportó en las revisiones sistemáticas de la literatura de Hussein y colaboradores (11), y Liu y colaboradores (9). El resumen de los hallazgos se presenta en la **Tabla 7**. La hipoglucemia fue un desenlace incluido en ambas revisiones sistemáticas de la literatura, pero los resultados no son consistentes. Mientras que en la revisión de Liu y colaboradores se encontró un aumento en el riesgo de hipoglucemia, alrededor del 20 % al comparar los iSGLT2 con el cuidado estándar, y una reducción del 80 % al comparar los iSGLT2 con antidiabéticos orales. Respecto a la hipoglucemia grave, los iSGLT2 en comparación con los antidiabéticos orales redujeron el riesgo de presentación, alrededor del 81 %; sin embargo, al comparar los iSGLT2 con el cuidado estándar no se reportaron diferencias. Contrariamente, en la revisión de Hussein y colaboradores no hubo diferencias entre los iSGLT2 y los comparadores para el desenlace de hipoglucemia.

Además, en la revisión de Hussein y colaboradores se incluyó la fractura ósea, amputación, pancreatitis y cetoacidosis diabética, para los cuales tampoco se encontraron diferencias en la comparación de los iSGLT2 con el cuidado estándar o los aGLP-1 (11).

Respecto a las infecciones de tracto genitourinario, tanto Liu y colaboradores como Hussein y colaboradores analizaron este desenlace, aunque obtuvieron resultados inconsistentes entre ellos. Liu y colaboradores, en seguimientos entre 52 y 104 semanas, encontraron que en el grupo de pacientes tratados con iSGLT2 se reportó una mayor frecuencia de infecciones urinarias (OR: 1,477; IC 95 %: 1,172 a 1,861) e infecciones del tracto genital (OR: 4,196; IC 95 %: 2,332 a 7,55) con respecto al cuidado estándar. En el análisis comparativo con antidiabéticos orales, hubo mayor presentación de infecciones del tracto genital (OR: 5,715; IC 95 %: 4,339 a 7,528) en el grupo de iSGLT2 (11); mientras que Hussein y colaboradores, con seguimientos entre 83 y 296 semanas, no encontraron diferencias para este desenlace.

### Conclusiones

La DM2 es una condición crónica objetivo de la agenda de salud pública mundial y nacional, para la cual se proyecta un

**Tabla 7. Resultados de revisiones sistemáticas de la literatura incluidas respecto a desenlace de seguridad**

Desenlace de seguridad	Hussein y colaboradores, 2019 (aGLP-1)	Liu y colaboradores, 2015
Hipoglucemia	OR: 0,98 (IC 95 %: 0,63 a 1,53)	OR: 0,202 (IC 95 %: 0,059 a 0,691)
Hipoglucemia grave		OR: 0,187 (IC 95 %: 0,068 a 0,516)
Fractura ósea	OR: 1,24 (IC 95 %: 0,32 a 5,12)	
Amputación	OR: 0,69 (IC 95 %: 0,09 a 9,35)	
Pancreatitis	OR: 1,22 (IC 95 %: 0,20 a 6,70)	
Infección del tracto urinario	OR: 0,71 (IC 95 %: 0,10 a 5,57)	OR: 1,19 (IC 95 %: 0,99 a 1,43)
Infección del tracto genital		OR: 5,71 (IC 95 %: 4,34 a 7,53)
Cetoacidosis diabética	OR: 0,03 (IC 95 %: 0,00 a 685,60)	

crecimiento a 2045 del 62 % en países con economías emergentes (3). En el mundo se intenta pasar de una visión glucocéntrica, donde se busca el control de HbA<sub>1c</sub>, a un interés por obtener mejores desenlaces clínicos en términos de resultados cardiovasculares y renales.

Hasta donde se conoce, esta es la primera revisión sistemática de estudios integrativos orientada específicamente a desenlaces cardiovasculares, renales y de seguridad en pacientes con DM2, que incluye la evidencia más reciente y de mejor calidad evaluada con la herramienta AMSTAR-2 modificado.

Los iSGLT2 parecen ser efectivos en la reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular, de mortalidad por todas las causas y de admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca en comparación con el cuidado estándar; sin embargo, este resultado debe ser interpretado teniendo en cuenta que la población estudiada en los ensayos clínicos fue mayoritariamente población con enfermedad cardiovascular establecida y el método de integración de los estudios fue a través de comparaciones indirectas.

Respecto al desenlace renal, todos los ensayos tienen como referencia principal los estudios primarios de las tres moléculas de las que se disponen: empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina, que en total suman cerca de 38 000 pacientes. La evidencia sugiere que los iSGLT2 reducen la progresión de

la enfermedad renal al enlentecer el deterioro de la eTFG en seguimientos superiores a 52 semanas; además, en períodos de seguimiento diferentes se observó una disminución en la relación albuminuria-creatinuria, el riesgo de microalbuminuria, macroalbuminuria, progresión de la nefropatía y progresión a la enfermedad renal en estadio final. Tanto los estudios con dapagliflozina como empagliflozina incluyeron menores proporciones de pacientes con ERC en estadio 3A o superiores (TFG < 60 mL/mL/1,72 m<sup>2</sup>) y solo el estudio CREDENCE, en el que sí se tuvo como propósito el desenlace renal puro, se tuvo como criterio de inclusión la proteinuria con índice albuminuria-creatinuria > 300 mg/g; por tanto, se considera que aunque hay una tendencia a favor de la intervención, generalizar el uso de estos medicamentos en todos los pacientes con enfermedad renal diabética no necesariamente agrega un beneficio. Igualmente, las poblaciones incluían en principio a los pacientes fuera de las metas de control metabólico y larga evolución de la enfermedad, pacientes con enfermedad cardiovascular conocida; por tanto, en nuestro medio las indicaciones deberían racionalizarse para aplicarse a este grupo de pacientes; es decir, a los que tengan enfermedad cardiovascular o alto riesgo, proteinuria establecida y mal control metabólico; y siempre acompañadas de las intervenciones ya conocidas como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA-2) y los cambios en el estilo de vida.

Hasta el momento, las herramientas conocidas para ralentizar el deterioro en la ERC fueron el uso de los IECA y ARA-2. Los iSGLT2 se están forjando como una promisoriosa herramienta para contextualizar el impacto. A partir de los hallazgos de Neuen y colaboradores, estimamos la frecuencia de ocurrencia del desenlace compuesto renal, del cual se encontró que, en el grupo de pacientes que recibió iSGLT2, la frecuencia del desenlace de progresión de la enfermedad renal en estadio final fue 0,86 % frente al 1,32 % en el comparador; para el desenlace compuesto de pérdida de la función renal, enfermedad renal en estadio final o muerte por causa renal fue 2,5 % frente a 4,3 % a favor de iSGLT2; estos datos corroboran la importancia de incluir estas moléculas en la práctica clínica, pero se debe tener cautela con los análisis descritos antes.

Respecto al desenlace de seguridad, se sugiere que los iSGLT2 tienen menor riesgo de eventos de hipoglucemia al compararlos principalmente con sulfonilureas e insulina, pero hay mayor frecuencia de infección del tracto genitourinario. En la revisión, los otros desenlaces de seguridad que incluyen fracturas, amputación, pancreatitis y cetoacidosis diabética no se encontraron diferencias significativas entre los iSGLT2 y los comparadores.

Las limitaciones, a saber, corresponden al diseño metodológico empleado en el que la búsqueda de literatura se realizó en solo 2 bases de datos, aunque se intentó ampliar

con la consulta con expertos clínicos y que la selección estuvo a cargo de un único evaluador; además, se reconocen las limitaciones debidas a la herramienta de calidad empleada, teniendo en cuenta que es una versión reciente con altos estándares de reporte que implicó la exclusión de 13 estudios. Es necesario hacer un llamado a los generadores de evidencia en el sentido de que, a pesar de existir una gran cantidad de evidencia en el tema y teniendo en cuenta que se encontraron 24 revisiones sistemáticas, 13 debieron ser excluidas por calidad. Aunque una parte se justifica por la herramienta empleada, es cierto que la falta de reporte de protocolo *a priori* es un criterio que, incluso desde versiones previas de la herramienta, se ha requerido y aparentemente no se ha incluido de manera efectiva.

Los hallazgos no concluyentes o inconsistentes entre los estudios en algunos de los desenlaces pueden deberse a que los estudios primarios no fueron diseñados inicialmente para contrastar hipótesis de desenlaces renales y cardiovasculares.

En conclusión, la evidencia relacionada con la efectividad de iSGLT2 en comparación con el cuidado estándar sugiere beneficios en los desenlaces de mortalidad cardiovascular, mortalidad por todas las causas, en admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca, riesgo de microalbuminuria, macroalbuminuria, pérdida de la función renal, estadio terminal, muerte por enfermedad renal e incidencia de hipoglucemia.

Finalmente, los autores de estas revisiones sistemáticas de la literatura recomiendan el desarrollo de estudios primarios que permitan establecer el efecto y seguridad de los iSGLT2 sobre los desenlaces cardiovasculares y mejorar el reporte de revisiones sistemáticas de la literatura.

## Implicación en la práctica clínica

Esta revisión puede orientar la práctica clínica en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o con riesgo de enfermedad renal con el objetivo de mejorar los desenlaces cardiovasculares y renales.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la comisión de diabetes por el arduo trabajo realizado.

## Conflictos de interés

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Fuentes de financiación

Este trabajo se realizó en el marco de la comisión de diabetes de Keralty, bajo la coordinación del IGEC. No hubo financiación adicional para su desarrollo.

## Referencias

1. Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación [internet]. Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 08 de noviembre de 2019] Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_spa.pdf;jsessionid=AF6B34075D78F05440BCD7468DEA6FE2?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf;jsessionid=AF6B34075D78F05440BCD7468DEA6FE2?sequence=1)
2. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: IHME; 2018.
3. Herrera AB. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia, 2018. Ministerio de salud y Protección Social; 2019.
4. Boletín de información técnica especializada de la cuenta de alto costo. CAC. 2018;4(17):1-6.
5. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia; 2016.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
7. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845-854.
8. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019;9(1):13009.
9. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2years. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1295-303.
10. Xu L, Li Y, Lang J, Xia P, Zhao X, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibition on renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2017;5:e3405.
11. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Seidu S, Davies MJ, Gray LJ. Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Diabet Med*. 2019;36(4):444-452.



# Synthroid®

Levotiroxina Sódica



## PALPAR EL CUELLO Y EVALUAR LA TSH, PUEDE ALERTAR SOBRE ALGÚN TRASTORNO TIROIDEO<sup>(1,2,3)</sup>



### CUELLOS QUE CAUTIVAN...

### MARCA DE REFERENCIA EN COLOMBIA



**SYNTHROID®** Las declaraciones son consistentes con la información del producto aprobada / información de prescripción local y registro sanitario. Se garantiza que la información se encuentra vigente al momento de la presentación por el representante de ventas, la cual es descargada de una plataforma en línea en formato solo de lectura que impide modificaciones y distribución no controlada de la misma. Este material va dirigido exclusivamente al cuerpo médico colombiano. A continuación, se muestra la información regulatoria para el producto de acuerdo con lo señalado en el decreto 07799: SYNTHROID® 25 mcg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-000198-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 25 mcg. SYNTHROID® 50 mcg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO INVIMA 2019M-000197-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 50 mcg. SYNTHROID® 75 mcg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO INVIMA 2019M-000196-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 88 mcg. SYNTHROID® 100 mcg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO INVIMA 2019M-000199-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 100 mcg. SYNTHROID® 112 mcg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO INVIMA 2019M-000176-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 112 mcg. SYNTHROID® 125 mcg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO INVIMA 2019M-000174-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 125 mcg. SYNTHROID® 137 mcg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO INVIMA 2019M-000174-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 137 mcg. SYNTHROID® 150 mcg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO INVIMA 2019M-000174-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 150 mcg. SYNTHROID® 175 mcg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO INVIMA 2018M-001787-R1 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 175 mcg. SYNTHROID® 200 mcg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO INVIMA 2018M-001786-R1 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 200 mcg. **INDICACIONES:** En el manejo de niveles de hormona tiroidea y/o en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** La Levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica (Nivel superior de la TSH en suero y con niveles normales de T3 y T4) e hipotirotoxicosis manifestada por trastornos de cualquier etiología y en pacientes con infarto agudo del miocardio. La Levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal no tratada, ya que las hormonas de la tiroides pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al incrementar la conversión metabólica de los glucocorticoides. El Synthroid® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente inactivo presente en las tabletas del Synthroid®. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** Las hormonas de la tiroides, incluyendo al Synthroid®, administrado solo o con otros agentes terapéuticos, no se debe usar para el tratamiento de la obesidad ni para la pérdida de peso. En pacientes eutróxicos los dosis dentro del rango de los requerimientos hormonales diarios son efectivas para la reducción de peso. Las dosis mayores pueden producir manifestaciones de toxicidad, serias o aún amenazantes para la vida, especialmente cuando se administran con otros simpaticomiméticos, tal como las que se emplean por sus efectos anabólicos. No debe usarse la Levotiroxina en el tratamiento de la infertilidad masculina en hombres, a menos que esta condición esté asociada con el hipotiroidismo. Algunos tales como los suplementos de hierro y calcio, los antibióticos, el Orlistat, entre otros pueden disminuir la absorción de las tabletas de la Levotiroxina Sódica. Generalmente la Levotiroxina tiene un índice terapéutico estrecho. Independiente de la indicación de uso, es necesaria una valoración cuidadosa de las consecuencias de sobre-tratamiento o de sub-tratamiento. Estas consecuencias incluyen, entre otras, efectos sobre el desarrollo y crecimiento, función cardiovascular, metabolismo óseo, función reproductiva, función cognitiva, estado emocional, función gastrointestinal, y sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Muchas drogas interaccionan con la Levotiroxina de Sodio, requiriendo ajustes en la dosis para mantener la respuesta terapéutica. **EFFECTOS SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA:** En mujeres, la terapia a largo plazo de la Levotiroxina se ha asociado con una reducción dose incremental, disminuyendo la densidad mineral ósea, especialmente en las mujeres en la post-menopausa, en mayor proporción que en las dosis de reemplazo en mujeres que están recibiendo dosis superiores de la Levotiroxina de Sodio. La reacción dose incremental puede estar asociada con niveles crecientes en suero y excreción urinaria del calcio y del fósforo, elevaciones en la fosfatasa alcalina del hueso y niveles suprimidos de la hormona paratiroidea en suero. Por consiguiente, se recomienda que a los pacientes que reciben la Levotiroxina de Sodio se les administre la mínima dosis necesaria para alcanzar las respuestas clínicas y bioquímicas deseadas. **PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBYACENTE:** Ejecutar prescripción al administrar la Levotiroxina de Sodio a pacientes con trastornos cardiovasculares y a ancianos en quienes existe un riesgo creciente de enfermedad cardíaca oculta. En estos pacientes debe comenzarse la terapia de la Levotiroxina de Sodio, a dosis más bajas que las recomendadas en individuos más jóvenes o en pacientes sin enfermedad cardíaca. Si se desarrollan o empeoran los síntomas cardíacos, la dosis de la Levotiroxina de Sodio debe reducirse o mantenerse por una semana y luego reevaluarse cuidadosamente a una dosis más baja. El sobre-tratamiento con la Levotiroxina de Sodio puede tener efectos cardiovasculares adversos, tales como un aumento en la frecuencia cardíaca, agravesamiento de la pared cardíaca y contractilidad cardíaca y puede precipitar angina o infarto. Los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria que están recibiendo terapia con la Levotiroxina de Sodio, deben ser monitoreados muy cerca durante los procedimientos quirúrgicos, ya que la posibilidad de precipitar arritmias cardíacas puede ser mayor en aquellos pacientes tratados con Levotiroxina. La administración concomitante de la Levotiroxina y de agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad de la arteria coronaria puede precipitar insuficiencia coronaria. **PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL DE LA TIROIDES O BLOQUEO DE PULSO NO TÓXICO:** En los pacientes con bocio difuso no tóxico o con enfermedad nodular de la tiroides, particularmente los ancianos o aquellos con enfermedad cardiovascular subyacente, el terape con la Levotiroxina está contraindicada si el nivel de la TSH en suero está ya suprimido, debido al riesgo de precipitar una tirotoxicosis inducida. Si no está suprimido el nivel de la TSH en suero, el Synthroid® debe usarse con precaución en conjunción con un monitoreo cuidadoso de la función de la tiroides por evidencia de hipertiroidismo y monitoreo clínico de los potenciales signos y síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo. **TRASTORNOS ENDOCRINOS ASOCIADOS:** Deficiencias de la hormona de la Plutaria (LH) hipotálamo; en pacientes con hipotiroidismo secundario o terciario, deben considerarse las deficiencias adicionales del hipotálamo o de la hormona de la plutaria y si es diagnosticado, debe ser tratado por insuficiencia suprarrenal. Síndrome poliglandular autoinmune. Ocasionalmente puede ocurrir tirotoxicosis subclínica en asociación con otros trastornos autoinmunes, tales como la insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosas y diabetes mellitus dependiente de insulina. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal concomitante deben ser tratados con glucocorticoides de reemplazo antes del comienzo del tratamiento con la Levotiroxina de Sodio. No hacerlo puede precipitar una crisis suprarrenal aguda al comenzar la terapia de la hormona tiroidea, debido a una disminución metabólica incrementada de los glucocorticoides con la hormona tiroidea. Los pacientes con diabetes mellitus pueden requerir ajustes acordeantes de sus regímenes terapéuticos anti-diabéticos al ser tratados con Levotiroxina de Sodio. **OTRAS CONDICIONES MÉDICAS ASOCIADAS:** Los infantes con hipotiroidismo congénito parecen estar en riesgo incrementado de otras anomalías congénitas, como las anomalías cardiovasculares (Sistema pulmonar, defecto septal auricular y defecto septal ventricular), que es la asociación más común. Venta bajo fórmula médica. **VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. **PRESENTACIONES COMERCIALES:** Caja por 30 tabletas.

REFERENCIAS:  
1. Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.  
2. Brents G, et al. Task force on hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Am J Endocrinol Metab. 2013 Jun;57(4):265-91.  
3. Pearce SH, et al. 2013 Ets guideline: management of subclinical hypothyroidism. Eur thyroid J. 2013 Dec;22(12):215-28.

MATERIAL DIRIGIDO AL CUERPO MÉDICO

**Abbott**