PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 037-2022

DAPAGLIFOZINA Y EMPAGLIFOZINA

Tabletas

EN TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, NO CONTROLADO CON METFORMINA, CON DEPURACIÓN DE CREATININA >60mL/min/1.73m2, CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA Y/O CON FALLA CARDIACA.

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, abril de 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Dapaglifozina y empaglifozina en tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, no controlado con metformina, con depuración de creatinina >60m1/min/1.73m2, con enfermedad cardiovascular establecida y/o con falla cardiaca. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 037-2022. Lima, Perú. Abril de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA 4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés 5
1.1.1. Descripción de la condición clínica 5
1.1.2. Datos epidemiológicos 5
1.1.3. Tratamiento 6

1.2. Descripción de la tecnología de interés 12
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 12
1.2.2. Farmacodinamia 13
1.2.3. Farmacocinética 13
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras. 15
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS 15
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) 15

2.PREGUNTA CLINICA 15

3.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN 16
3.1. Estrategia de búsqueda 16
3.2. Criterios de inclusión 16
3.3. Criterios de exclusión 16
3.4. Estudios identificados y seleccionados 16

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA 17
4.1 SUMARIOS 17

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 20
5.1 Guías de Práctica Cínica 20
5.2 Revisiones Sistemáticas 22
5.3 Ensayos Clínicos Controlados 30

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 30
6.1 Sumarios 31
6.2 Meta-análisis 32
6.3 Ensayos Clínicos Controlados 37
6.4 Estudios observacionales 37
6.5 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 37
6.6 VigiAccess 37
6.7 Eudrovigilancia 38

7. DATOS DE CONSUMO 38
8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 39
9. RESUMEN 40
10. CONCLUSIONES 41

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud - EsSalud, el Hospital Hipólito Unanue y el Hospital María Auxiliadora solicitan incluir los medicamentos Dapaglifozina y Empaglifozina no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de Diabetes mellitus no controlada con enfermedad cardiovascular establecida. En la solicitud se reportan 200 casos anuales.

Denominación Común Internacional:	Dapaglifozina
Formulación solicitada	Dapaglifozina 10 mg
Registro Sanitario[1]:	02 registros sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME[2]:	-

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica[3,4,5,6]

La enfermedad cardiovascular hace referencia a un grupo de enfermedades cual incluye aterosclerosis, ataque cardíaco, infarto, falla cardíaca, arritmias y problemas de válvulas cardiacas y representa un importante problema de salud a nivel mundial. Estudios prospectivos han demostrado que los pacientes diabéticos tienen una propensión de dos a cuatro veces mayor a desarrollar enfermedad arterial coronaria e infarto de miocardio, estableciendo que la DM tipo 2 es un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca. De hecho, alrededor del 70 % de los pacientes con DM tipo 2 a una edad ≥65 años mueren de enfermedad cardiovascular, mientras que los pacientes con DM tipo 2 sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria tienen el mismo riesgo cardiovascular que los pacientes con IM previo.

La enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2 comparten varias características fisiopatológicas comunes que se resumen en la Tabla 2.

Fisiológicamente, en individuos sanos, casi toda la glucosa filtrada en el glomérulo (160 a 180 g diarios) se reabsorbe y no se encuentra glucosa en la orina. Sin embargo, cuando se supera un nivel umbral de glucosa en el plasma (aproximadamente 180 mg/dl), la excreción de glucosa en orina aumenta linealmente con el aumento de la concentración de glucosa en plasma. Este umbral de glucosuria aumenta en pacientes con diabetes

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Marzo 2022.
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Marzo 2022.
[3] American Heart Association What is cardiovascular disease?. Accedido el 20 de abril del 2022. Disponible en: https://www.heart.org/en/health-topics/consumer-healthcare/what-is-cardiovascular-disease
[4] De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Jan 17;9:2.
[5] Nassif M, Kosiborod M. Effect of glucose-lowering therapies on heart failure. Nat Rev Cardiol. 2018 May;15(5):282-291.
[6] Sharma, A., Mittal, S., Aggarwal, R. et al. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. Futur J Pharm Sci 6, 130 (2020).

mellitus tipo 2. El transporte de glucosa a través de las células epiteliales (tanto en el riñón como en el intestino) se produce mediante transporte activo y se logra mediante SGLT, una familia de proteínas de membrana que comparten una estructura central similar y que están involucradas en el transporte de glucosa, aminoácidos, vitaminas, osmolitos y algunos iones. La isoforma SGLT2 se encuentra en concentraciones bajas en el cerebro, el hígado, la tiroides y el músculo esquelético, sin embargo, está presente en el riñón, casi exclusivamente en el epitelio del segmento 1 del túbulo contorneado proximal, y tiene una alta capacidad de transporte, pero una baja afinidad por la glucosa. SGLT2 es responsable de la reabsorción de más del 90% de la glucosa filtrada en el glomérulo. La glucosa en el túbulo que escapa de SGLT2 se reabsorbe en el segmento 2 más distal del túbulo contorneado proximal y el segmento 3 del túbulo recto proximal a través de SGLT. El bloqueo farmacológico casi completo de SGLT2 conduce a que solo 50 a 60% de la glucosa filtrada se excrete (en lugar de >90%) debido a un aumento en el transporte mediado por SGLT1. La reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular a través de una célula epitelial en el túbulo contorneado proximal hacia la sangre se ilustra en la figura 1.[7]

Tabla 2. Fisiopatología común de la diabetes mellitus tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular.

Estado	Descripción
Resistencia a la insulina	La resistencia a insulina es uno de los antecedentes más importantes de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.
Inflamación	Existe una fuerte relación entre el estado de resistencia a insulina, la inflamación y la enfermedad cardiovascular
Estrés oxidativo	El estrés crónico oxidativo contribuye a la patogénesis de la resistencia a insulina, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular
Hipercoagulabilidad	Se informa una activación mejorada de plaquetas y factores de coagulación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.
Presión sanguínea alta	Existe una asociación positiva entre la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de enfermedad cardiovascular
Dislipidemia	La dislipemia diabética es un vínculo importante entre la diabetes mellitus tipo 2 y el aumento del riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos
Obesidad	La obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular.

En los pacientes con diabetes mellitus, especialmente en aquellos con DM tipo 2, los factores de riesgo cardiovasculares incluyen dislipemia, hipertensión y obesidad; en particular, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia se asocian con una inflamación de bajo grado, así como con un aumento crónico del estrés oxidativo, lo que desencadena una disfunción endotelial y promueve la aterogénesis. Además de estos hallazgos, la neuropatía, y el estado de hipercoagulabilidad contribuyen aún más al desarrollo de ECV. Entre los diferentes mediadores solubles asociados a los aspectos mencionados se

[7] Cowie, M. R., & Fisher, M. (2020). SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycemic control. Nature Reviews Cardiology.

encuentran la IL-1β, la IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF)-α y la PCR. Además, está bien documentado que la DM tipo 2 está asociada con la mejora de las actividades plaquetarias y hemostáticas.

El mecanismo exacto por el cual los mediadores previamente mencionados, y relacionados a la diabetes mellitus tipo 2, provocan directamente un daño en el miocardio es complejo, existe una hipertrofia del ventrículo izquierdo y una remodelación adversa del mismo, lo que resulta en una reducción de la función sistólica y diastólica. La formación de especies reactivas de oxígeno por productos finales de glicación avanzada, pueden conducir al depósito de colágeno en el miocardio y a una fibrosis mediada por resistencia a la insulina. Por otro lado, la disfunción endotelial, las alteraciones en la hemostasia del calcio, la disfunción autonómica y los cambios en las fuentes de combustible metabólico de los miocitos junto con la lesión y necrosis miocárdicas subclínicas, tienen casi con seguridad un papel contribuyente y conducen a un mayor riesgo de desarrollo o empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca crónica, accidente cerebrovascular, revascularización, infarto de miocardio y otros trastornos del sistema cardiovascular aumentando así la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

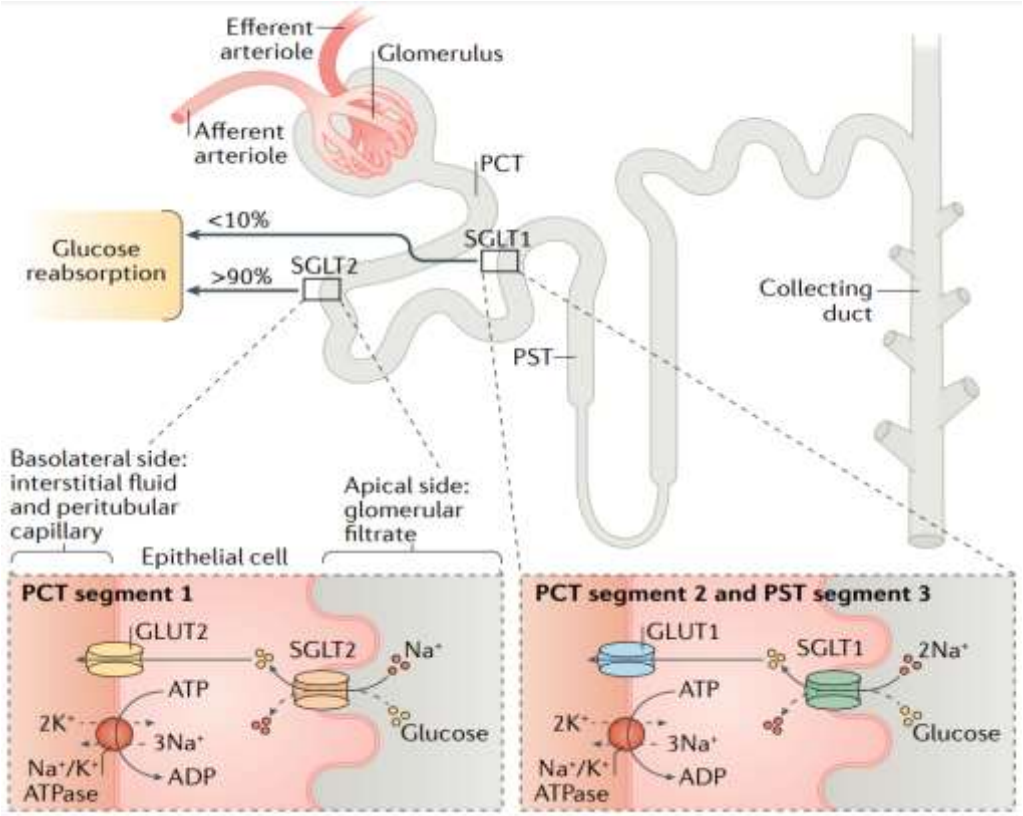


Figura 1. Reabsorción de glucosa en el riñón. La mayor parte (>90%) de la glucosa se reabsorbe desde el filtrado glomerular hacia las células epiteliales a través SGLT2 en el segmento 1 del túbulo contorneado proximal; el resto de la glucosa (<10 %) se reabsorbe a través de SGLT1 en el segmento 2 del TCP y en el segmento 3 del túbulo recto proximal. Luego, la glucosa pasa al líquido intersticial a través del transportador de glucosa 2 (GLUT2) en el segmento 1 o a través de GLUT1 en los segmentos 2 y 3

1.1.2. Datos epidemiológicos

La diabetes mellitus es un problema crítico de salud pública que causa incapacidad y mortalidad tanto en las complicaciones agudas como crónicas de la enfermedad.[8] La incidencia mundial de diabetes mellitus ha crecido significativamente en los últimos 30 años y las proyecciones sugieren que tales números solo están creciendo significativamente. La prevalencia de diabetes en adultos en todo el mundo fue de aproximadamente 6,4 % en el 2010 y se predijo que aumentaría a 7,7 % en 2030 estimándose 591 millones (1 de cada 10 personas) para el año 2035 según lo calculado por la Federación Internacional de Diabetes.[9]

La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y los niveles elevados de glucosa en sangre se asocian con enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica. En el estudio INTERHEART, la diabetes representó el 10 por ciento del riesgo atribuible a la población de un primer infarto al miocardio (IM). El riesgo de mortalidad por todas las causas asociado con la diabetes se ha comparado con el riesgo de mortalidad por todas las causas asociado con un IM previo. Si bien las causas de muerte no son igualmente frecuentes en estos grupos (la muerte por enfermedad cardiovascular es más frecuente después de un infarto de miocardio, mientras que la muerte por causas no cardiovasculares es más frecuente en pacientes con diabetes), el informe del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de 2002 designó a la diabetes como un equivalente de riesgo de cardiopatía coronario, por lo tanto elevándolo a la categoría de mayor riesgo.[10]

De la misma manera, la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) en hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es al menos 2,4 veces y 5,1 veces mayor, respectivamente, que en individuos del mismo sexo sin diabetes. Se ha informado que la prevalencia de disfunción cardíaca en personas con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 es tan alta como 14.5% y 35.0%, respectivamente.[11]

El estudio poblacional de Shah (2015)[12] de casi 2 millones de personas con una mediana de seguimiento de 5.5 años proporcionó pruebas sólidas de que las asociaciones entre la diabetes tipo 2 y 12 resultados de enfermedades cardiovasculares específicas difieren en términos de dirección y magnitud de los efectos. Se encontró altos riesgos absolutos y relativos de enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca y angina estable en personas con diabetes tipo 2, enfermedades que difieren en las estrategias preventivas y que a menudo están mal representadas en el criterio principal de valoración de los ensayos aleatorios (Figura 2).

---

[8] Wu H, Norton V, Cui K, Zhu B, Bhattacharjee S, Lu YW, Wang B, Shan D, Wong S, Dong Y, Chan SL, Cowan D, Xu J, Bielenberg DR, Zhou C, Chen H. Diabetes and Its Cardiovascular Complications: Comprehensive Network and Systematic Analyses. Front Cardiovasc Med. 2022 Feb 17;9:841928.
[9] Sharma, A., Mittal, S., Aggarwal, R. et al. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. Futur J Pharm Sci 6, 130 (2020).
[10] Wilson P. Overview of established risk factors for cardiovascular disease. UpToDate. Actualizado el 30 de Marzo del 2022. Accedido el 20 de Abril del 2022.
[11] Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. Nat Rev Cardiol. 2020 Sep;17(9):585-607.
[12] Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Feb;3(2):105-13.

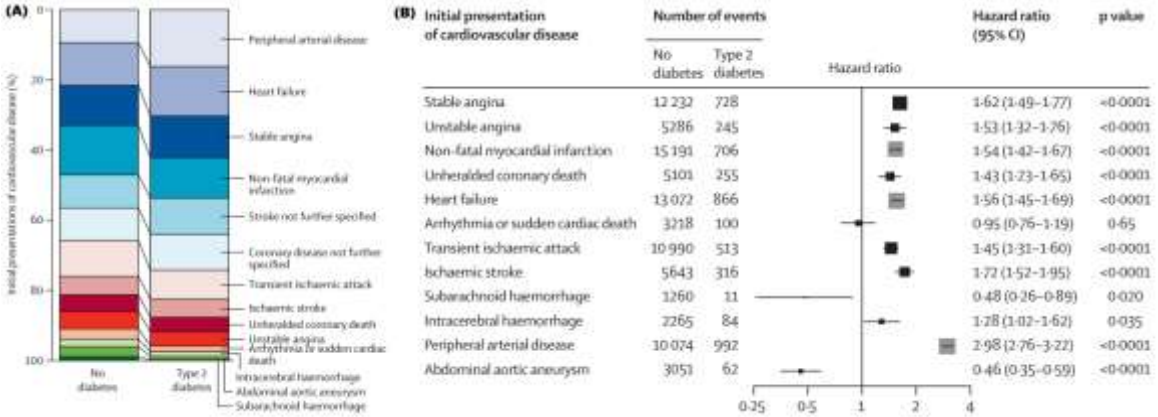


Figura 2: (A) Distribución de presentaciones iniciales de enfermedades cardiovasculares en participantes con y sin diabetes tipo 2 y sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares, y (B) Hazard ratio ajustado para diferentes presentaciones iniciales de enfermedades cardiovasculares asociadas a diabetes tipo 2.

En el informe técnico elaborado por el centro nacional de vigilancia epidemiológica de Diabetes del Ministerio de Salud en Perú, previo a la pandemia, se reportaron 19 mil nuevos casos de diabetes en el año 2018, los cuales se incrementaron a 32 mil en el año 2019.[13] Según la revisión realizado por Carrillo-Larco y Bernabé-Órtiz, la incidencia de diabetes en Perú varía entre 10 a 19.5 casos por cada 1000 personas-año de seguimiento.[14] Además, según lo reportado por Villacorta y colaboradores en su estudio transversal de 212 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus en el año 2017 en Lima, la frecuencia de complicaciones crónicas macrovasculares (enfermedad isquémica, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) y nefropatía fue del 4.4% y 18.4% respectivamente.[15]

El estudio realizados por Taskinen y colaboradores[16] encontró que aproximadamente la mitad de las personas con DM2 presenta hipertrigliceridemia y alrededor de 85% presenta valores de LDL colesterol por encima de 100 mg/dL, ello se demostró también con el estudio de Huamán Saavedra y colaboradores en 124 pacientes diabéticos de un Hospital de Trujillo – Perú,[17] cual evidenció una prevalencia de niveles de colesterol y triglicéridos superior a 200 mg/dL cercanas al 40% y 30% respectivamente asociado a valores de LDL igual o superior a 190 mg/dL entre 7 a 10% independientemente del IMC y de la hemoglobina glicosilada del paciente. Así mismo, según lo reportado por Condori y colaboradores (2017), la enfermedad cardiovascular fue dos veces mayor en los pacientes con mal control glicémico (p<0.001 PR: 2.03, CI95%: 1.61 - 2. 55), estando asociados, con el colesterol total (p=0.03, PR: 1. 58, CI95%:1.03 - 2.43) y triglicéridos (p<0.001, PR: 1.58, CI95%: 1.21 - 2.07).

[13] Revilla TL. Situación de la Diabetes según datos del Sistema de Vigilancia. Perú 2021. Accedido el 20 de Abril del 2022. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE202021/03.pdf
[14] Carrillo-Larco, Rodrigo M, & Bernabé-Ortiz, Antonio. (2019). Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica, 36(1), 26-36.
[15] Villacorta Santamato, Juan, Hilario Huapaya, Nélida, Inolopú Cucche, Jorge, Terrel Gutierrez, Leonel, Labán Hijar, Rosa, Del Aguila, José, Ugarte-Gil, Cesar, & Hurtado-Roca, Yamilée. (2020). Factores asociados a complicaciones crónicas de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de un hospital general del Seguro Social de Salud del Perú. Anales de la Facultad de Medicina, 81(3), 308-315.
[16] MINSA. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, manejo y control de dislipidemia, complicaciones renales y oculares en personas con Diabetes Mellitus tipo 2.
[17] Huaman SJ. http://repebis.upch.edu.pe/articulos/rev.viernesmed/v31n5/a1.pdf

Finalmente, respecto a la mortalidad atribuible a la diabetes mellitus, el análisis secundario realizado por Huaman y colaboradores (2020)[18] de la base de datos original del estudio Prevalence and Factors Associated with Frailty Among Peruvian Older Adults realizado en el distrito de Bellavista-Callao, Perú, en el cual se siguieron a 1185 adultos mayores con enfermedades cardiovasculares del Servicio de Geriatría del Centro Médico Naval del Perú por cinco años, encontraron que, los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 presentaron un riesgo de mortalidad 8% mayor que aquellos sin este antecedente (HR=1.08, 95%IC, 1.05-1.13).

1.1.3. Tratamiento

La selección de un objetivo apropiado de hemoglobina glucosilada (A1C; control intensivo versus moderado) debe individualizarse en función de las comorbilidades y el estado funcional, equilibrando el beneficio potencial de un control glucémico mejorado con los riesgos de hipoglucemia y aumento de peso.[19]

- Para la mayoría de los pacientes, un objetivo razonable de la terapia para la mayoría de los pacientes podría ser un valor de A1C menor o igual al 7 por ciento. Para lograr el objetivo de A1C, una glucosa en ayunas de 80 a 130 mg/dL (4,4 a 7,2 mmol/L) y una glucosa posprandial (90 a 120 minutos después de una comida) menor de 180 mg/dL (10 mmol/L) se han dado como objetivos, pero los niveles alcanzados más altos pueden ser suficientes.

- Pacientes mayores o con complicaciones o comorbilidades, el objetivo de A1C debe establecerse un poco más alto (p. ej., <8 por ciento o más) para pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, pacientes con esperanza de vida limitada, niños muy pequeños o adultos mayores y personas con complicaciones avanzadas o condiciones comórbidas.

Todas las pautas recomiendan adaptar los objetivos de A1C para pacientes individuales. El algoritmo de consenso de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) recomiendan una A1C de menos del 7 % para la mayoría de las adultas no embarazadas debido a los beneficios de reducir las complicaciones microvasculares. El Colegio Americano de Médicos recomienda un A1C entre 7 y 8 por ciento. La Sociedad Estadounidense de Geriatría sugiere un objetivo de A1C del 8 por ciento para los adultos mayores frágiles y las personas con una expectativa de vida de menos de cinco años.

El manejo glucémico incluye un componente no farmacológico inicial que incluye la intervención en el estilo de vida. Hay tres componentes principales en la terapia no farmacológica de la glucosa en sangre y la salud general en la diabetes tipo 2, ellos son la modificación dietética, el ejercicio y la reducción de peso.[20]

[18] Huamán Macha V, Herrera Pandal A, Runzer-Colmenares F., Parodi José F. 2020. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y la mortalidad en adultos mayores con enfermedad cardiovascular. Horizonte Médico (Lima), 20(3), e1236.
[19] Inzucchi S, Lupsa B. Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 09 de Marzo del 2022. Accedido el 20 de abril del 2022.
[20] Wexler DJ. Overview of general medical care in non-pregnant adults with diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 20 de diciembre del 2021. Accedido el 20 de abril del 2022.

En pacientes con diabetes tipo 2, el inicio temprano de metformina en el curso de la diabetes tipo 2, suponiendo que no haya contraindicaciones, sigue siendo la recomendación de consenso, y en caso de falla de la terapia inicial, la opción es agregar un segundo agente oral o inyectable. Sin embargo, e independientemente de la respuesta inicial a la terapia, la historia natural de la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 es que las concentraciones de glucosa en sangre y A1C aumenten con el tiempo. El estudio UKPDS sugirió que el empeoramiento de la disfunción de las células beta con la disminución de la liberación de insulina era el principal responsable de la progresión de la enfermedad. La resistencia a la insulina más grave o la disminución del cumplimiento del régimen dietético también pueden contribuir a la progresión.

La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) junto con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)[21] exigen investigar la seguridad cardiovascular de los medicamentos para la diabetes recientemente aprobados desde el 2008 y 2012 respectivamente. Prácticamente todos estos ensayos han reclutado pacientes que ya estaban tomando uno o más medicamentos para la diabetes y que tenían enfermedad cardiovascular preexistente o tenían un riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular. Se desconocen los beneficios y riesgos a largo plazo de usar un agente sobre otro en ausencia de enfermedad cardiovascular diagnosticada. Por lo tanto, los resultados de estos ensayos se aplican mejor solo a dichos pacientes y no a todos los pacientes con diabetes tipo 2. Se ha demostrado el beneficio cardiovascular de muchos de estos medicamentos, pero no se ha investigado el beneficio en pacientes sin tratamiento previo sin ECV establecida o con bajo riesgo cardiovascular. [22]

1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Forma farmacéutica: tabletas
Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para reducir la glucosa en sangre, Excl. Insulinas[23]
Código ATC: A10BK01 (dapaglifozina), A10BK03 (empaglifozina)

1.2.2. Farmacodinamia

La inhibición del cotransportador SGLT2 provoca glucosuria. Al inhibir el cotransportador SGLT2, las gliflozinas evitan la reabsorción de glucosa en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal. Esto provoca una reducción del transporte máximo de glucosa (TmaxG) hasta alrededor de 40-80 mg/dl y una reducción del umbral renal para la glucosuria. Para evitar una pérdida significativa de energía a través de la glucosuria, los cotransportadores SLGT1 compensan aumentando la reabsorción hasta aproximadamente un 40 %. Un estudio preclínico en ratas demostró esto al mostrar que los ratones con doble knockout para SGTL1/SGLT2 tienen una glucosuria significativamente más alta que los ratones con un solo knockout para SGLT2. Además, el control de la glucosa a partir de la inhibición de SGLT2 no se asocia significativamente con un mayor riesgo de hipoglucemia.

[21] Cowie, M. R., & Fisher, M. (2020). SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycemic control. Nature Reviews Cardiology.
[22] Wexler DJ. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 19 de abril del 2022. Accedido el 20 de abril del 2022.
[23] Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 15 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BK&showdescription=no

Junto con la glucosuria, la inhibición de SGLT2 provoca natriuresis que se asocia con un balance negativo de sal y agua. Esta reducción del volumen plasmático se evidencia por una caída de la presión arterial de 3 a 6 mmHg en la sistólica y de 1 a 1.5 mmHg en la diastólica. Este aumento de la reabsorción de glucosa y sodio reduce el suministro de sodio al aparato yuxtaglomerular, estimulando la retroalimentación tubuloglomerular, que a su vez provoca la dilatación de la arteriola aferente tratando de "normalizar" el suministro de sodio distal. La dilatación de la arteriola aferente aumenta la presión intraglomerular y provoca hiperfiltración, característica de la nefropatía diabética.

El resultado es una reducción de la presión intraglomerular y una mejora de la hiperfiltración, que se refleja en una caída inicial de la tasa de filtración glomerular (TFG). Esta caída de la TFG es reversible cuando se interrumpe la inhibición de SGLT2 y es una respuesta a los cambios hemodinámicos. Aunque esta caída inicial de la TFG asociada a la inhibición de SGLT2 puede parecer significativa, su magnitud se limita en la mayoría de los casos clínicos a 2-4 ml/min. Los estudios con seguimiento a largo plazo muestran que no es continuo y es significativamente menor que la disminución de eGFR observada en los grupos de placebo. Este efecto, que se suma al efecto del bloqueo del sistema renina angiotensina (SRAA), conducen también a la mejoría de la albuminuria.[24]

1.2.3. Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos se resumen en la tabla 3.

Parámetro farmacocinético	Dapagliflozina	Empagliflozina
Absorción		
Tmax, oral	0.9 a 2 hr	1.25 a 1.78 hr
Biodisponibilidad, oral	0,78	No disponible
Efecto de la comida	Cmax reducida y Tmax prolongado, sin cambios en el AUC.	AUC disminuida en 16%, Cmax disminuida en 37%
Distribución		
Unión a proteinas	91%	86.20%
Volumen de distribución	118 L	73.8 L
Metabolismo	Hepático: Entensivo vía UGT1A9	Glucoronidación, vía UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7
Eliminación	Excreción renal: 75%, menos de 2% sin cambios Eliminación fecal: 21%, 15% sin cambios	Excreción renal: 54.4%, mitad como droga sin cambios Eliminación fecal: 41.2%, principalmente sin cambios Clearance: 10.6 L/hr
Vida media	8.95 a 12.9 horas	12.4 horas en adultos

*Adaptado de Micromedex[25] & Kasichayanula y colaboradores (2014)[26]

[24] Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. Front Med (Lausanne). 2021 Dec 20;8:777861.
[25] Dapagliflozin & Empagliflozin. In: Drug Comparison [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [Accedido el 20 de abril del 2022]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
[26] Kasichayanula S, Liu X, Lacreta F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. Clin Pharmacokinet. 2014 Jan;53(1):17-27.

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras. Las indicaciones aprobadas por la FDA[19] y por la EMA[27] se resumen en la tabla 4:

Tabla 4. Indicaciones aprobadas por la FDA y la EMA

Indicaciones	Dapagliflozina	Empagliflozina
FDA	Diabetes mellitus tipo 2. Diabetes mellitus tipo 2 y falla cardíaca, enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular. Falla cardíaca con fracción de eyección reducida (NYHA clase II-IV). Enfermedad renal crónica, para reducir el riesgo de disminución sostenida de eGFR, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca	Diabetes mellitus tipo 2. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida Falla cardíaca
EMA	Diabetes mellitus tipo 2 Falla cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Enfermedad renal crónica	Diabetes mellitus tipo 2 Falla cardíaca crónica sintomática

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Dapaglifozina y empaglifozina no se encuentran incluidos en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2021).[28]

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Dapaglifozina y empaglifozina no se encuentran incluido en el PNUME baja ninguna indicación ni forma farmaceutica.[29]

2. PREGUNTA CLINICA

¿En pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina, con depuración de creatinina >60ml/min/1.73m^2 y enfermedad cardiovascular establecida y/o falla cardíaca el tratamiento con dapagliflozina es más efectivo y seguro comparado con las alternativas del PNUME?

[27] PSUSA/00001990/201502. SGLT2. List of nationally authorised medicinal products. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00001990/201502_en.pdf
[28] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02
[29] Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.

Formulación PICO 1	
Población	Paciente adulto con diabetes mellitus tipo 2, no controlado con metformina, con depuración de creatinina >60ml/min/1.73m^2, con enfermedad cardiovascular establecida y/o con falla cardiaca.
Intervención	Dapagliflozina
Comparador	Placebo, metformina, glibenclamida, insulina
Outcome (Desenlace)	Mortalidad Calidad de vida Deterioro de órganos Eventos adversos

¿En pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 no controlada con enfermedad cardiovascular establecida el tratamiento con empagliflozina es más efectivo y seguro comparado con las alternativas del PNUME?

Formulación PICO 2	
Población	Paciente adulto con diabetes mellitus tipo 2, no controlado con metformina, con enfermedad cardiovascular establecida.
Intervención	Empagliflozina
Comparador	Placebo, metformina, glibenclamida, insulina
Outcome (Desenlace)	Mortalidad Calidad de vida Deterioro de órganos Eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[30] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

[30]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): UpToDate, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se dividió en bloques, cada bloque a su vez incluyó dentro de su consulta de búsqueda términos MeSH y All fields unidos mediante los términos booleanos AND y OR. La estrategia se describe en el anexo Nº 1

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Estudios publicados hasta el 10 de abril del 2021.

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

<u>Sumarios</u>

- UpToDate.06 sumarios
- Dynamed: 05 sumarios
- Best Practice: 01 Sumario

<u>Guías de práctica clínica</u>
Se encontró 12 guías de práctica clínica.

<u>Revisiones sistemáticas y Meta-análisis</u>
4 meta-análisis

<u>Estudios comparativos de eficacia y seguridad</u>
No se encontraron ensayos clínicos posteriores a la publicación de los meta-análisis

<u>Estudios observacionales de seguridad</u>
1 estudio observacional

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

UPTODATE

Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus[31]

Empagliflozina y dapagliflozina han demostrado beneficios, especialmente para la hospitalización por infarto cardíaco, el riesgo de progresión de la enfermedad renal y la mortalidad en pacientes con comorbilidades cardiovasculares y/o renales. Los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular pero sin un evento previo podrían beneficiarse, pero los datos son menos favorables.

La mayoría de los pacientes en los ensayos tenían enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad renal diabética con albuminuria severamente aumentada (>300 mg/g de creatinina) y, por lo tanto, estas son las indicaciones principales para estos medicamentos. De manera similar, los pacientes sin albuminuria gravemente aumentada tienen algún beneficio, pero los beneficios absolutos son mayores entre aquellos con albuminuria gravemente aumentada.

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus[32]

Los inhibidores de SGLT2 no se consideran como terapia inicial para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2. La terapia inicial en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 debe comenzar con dieta, reducción de peso, ejercicio y metformina (en ausencia de contraindicaciones).

Los inhibidores de SGLT2 se asocian solo con una mejora modesta en la glucemia, son costosos y faltan datos de seguridad a largo plazo sobre los efectos de la glucosuria prolongada. Además, no hay datos suficientes sobre los resultados cardiovasculares en personas con diabetes pero sin enfermedad cardiorrenal manifiesta. Todos estos factores deben reconocerse al considerar la terapia combinada para el fracaso de la monoterapia. Los inhibidores de SGLT2 desempeñan un papel en los siguientes entornos (se ha demostrado que los medicamentos específicos enumerados tienen efectos beneficiosos significativos en ensayos clínicos controlados con placebo):

- En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) manifiesta que no alcanzan los objetivos glucémicos con metformina y modificaciones en el estilo de vida (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina, pero no ertugliflozina).
- En pacientes con insuficiencia cardíaca que no alcanzan los objetivos glucémicos con metformina y modificaciones en el estilo de vida (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina).
- En pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <90 ml/min/1,73m^2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina).

[31] Wexler DJ. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 19 de abril del 2022. Accedido el 20 de abril del 2022.
[32] DeSantis A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 09 de marzo del 2022. Accedido el 20 de abril del 2022.

- Como agente de tercera línea en pacientes que no alcanzan los objetivos glucémicos con dos agentes orales (p. ej., metformina y sulfonilurea) si por alguna razón la combinación de metformina e insulina no es una opción terapéutica
- Como agente de tercera línea en pacientes que no alcanzan los objetivos glucémicos con metformina e insulina, en quienes los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) están contraindicados y el aumento de la dosis de insulina conduciría a un aumento de peso.
- Como segundo agente en pacientes con control glucémico inadecuado con metformina que no desean o no pueden considerar la terapia de inyección y en quienes el aumento de peso y el riesgo de hipoglucemia son un problema importante.

Independientemente de la respuesta inicial a la terapia, la historia natural de la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 es que las concentraciones de glucosa en sangre aumentan gradualmente con el tiempo. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes requieren terapia adicional (agregar un segundo agente oral o inyectable, incluida la insulina, o cambiar a insulina). Se desconocen los beneficios y riesgos a largo plazo de usar una combinación sobre otra. Hay una escasez de ensayos comparativos de fármacos directos de alta calidad y ensayos con criterios de valoración clínicos importantes, como los efectos sobre las complicaciones microvasculares y macrovasculares y la mortalidad. La elección de la terapia debe individualizarse en función de las características, preferencias y costos del paciente

Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus[33]

El enfoque más eficaz para la prevención de las complicaciones macrovasculares parece ser la reducción multifactorial de los factores de riesgo (control glucémico, dejar de fumar, control agresivo de la presión arterial, tratamiento de la dislipidemia y, para la prevención secundaria, aspirina diaria).

Además, para los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV), el tipo de medicamento para reducir la glucosa tiene un efecto más importante sobre el riesgo de ECV (y, en algunas circunstancias, el riesgo renal) de lo que cabría esperar del grado de reducción de la glucosa en sí. Específicamente, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) se han asociado con una incidencia reducida de eventos cardiovasculares importantes, principalmente en individuos con ECV preexistente. Los inhibidores de SGLT2 también parecen reducir los resultados adversos de la insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad renal crónica, y este beneficio se aplica tanto a las personas con ECV como a las que no las tienen.

Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus[34]

Para los pacientes con hiperglucemia persistente mientras toman metformina (2000 mg por día o una dosis máxima tolerada más baja), la elección de un segundo medicamento

[33] Inzucchi SE. Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 04 de abril del 2022. Accedido el 20 de abril del 2022.
[34] Wexler DJ. Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 21 de abril del 2022. Accedido el 22 de abril del 2022.

debe individualizarse en función de la eficacia, el riesgo de hipoglucemia, las condiciones comórbidas del paciente, el impacto en el peso, los efectos secundarios, y costo.

A1C >9 % o síntomas persistentes de hiperglucemia

En esta circunstancia, normalmente no usamos un inhibidor de SGLT2 en este entorno debido a la eficacia glucémica inferior y al potencial de aumentar los síntomas de poliuria, por lo que los medicamentos de segunda línea sugeridos son insulina o un Agonista del receptor de GLP-1, ya que se ha demostrado que tienen la mejor eficacia glucémica.

A1C ≤9 %

Para seleccionar un segundo medicamento, usamos la toma de decisiones compartida con un enfoque en los efectos beneficiosos y adversos dentro del contexto del grado de hiperglucemia, así como las comorbilidades y preferencias del paciente.

Para pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), falla cardíaca (HF) o enfermedad renal diabética (DKD) albuminúrica existente, se debe agregar a la metformina un medicamento para reducir la glucosa con evidencia de beneficio cardíaco o renal conforme lo señalado en la figura 3.

En ausencia de ensayos aleatorios que comparen directamente los resultados cardiovasculares de los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de SGLT2, los siguientes hallazgos respaldan en gran medida el enfoque descrito anteriormente:

- Cuando se compararon con placebo, los inhibidores de SGLT2 empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina también demostraron beneficios para los resultados cardiorrenales, especialmente para la hospitalización por falla cardíaca, el riesgo de progresión de la enfermedad renal y la mortalidad cardiovascular y general.
- La mayoría de los pacientes en estos ensayos de resultados cardiovasculares tenían enfermedad cardiovascular establecida o nefropatía diabética con albuminuria severamente aumentada y, por lo tanto, estas son las indicaciones principales para agregar uno de estos medicamentos. Los pacientes con alto riesgo de ECV pero sin un evento previo podrían beneficiarse, pero los datos (equilibrio de beneficios y daños) son menos favorables. De manera similar, los pacientes sin albuminuria gravemente aumentada tienen algún beneficio, pero los beneficios absolutos son mayores entre aquellos con albuminuria gravemente aumentada.

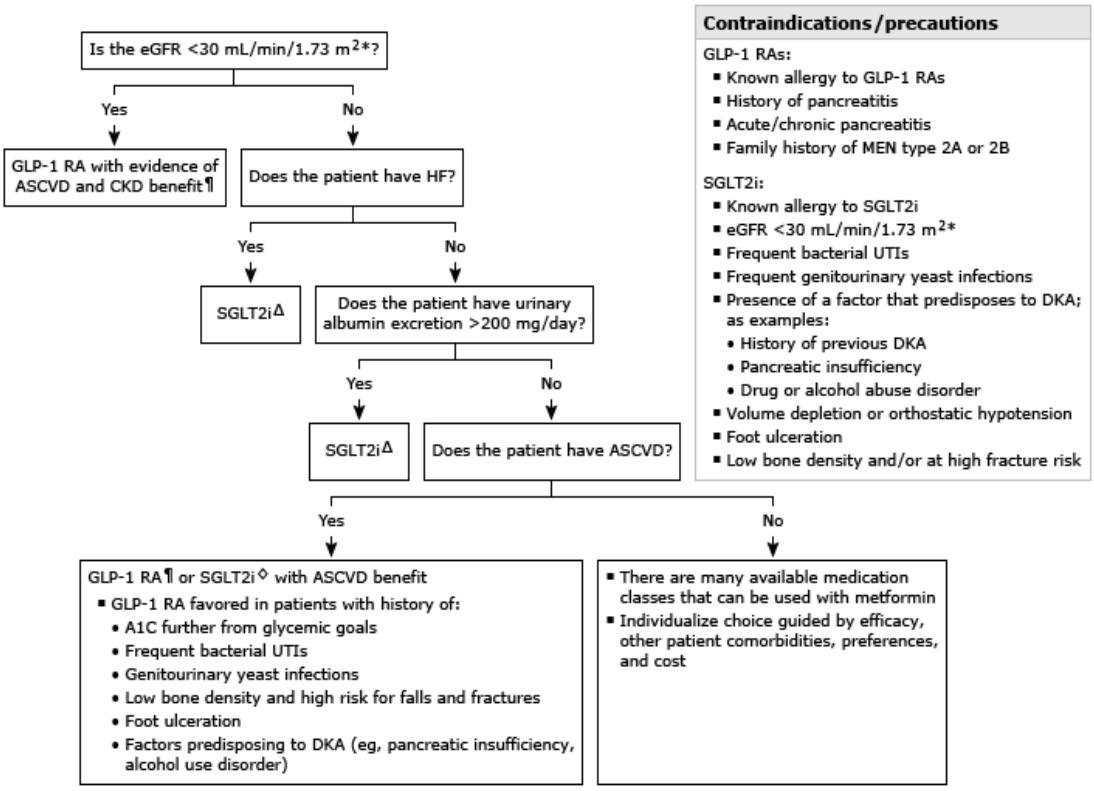


Figura 3. Algoritmo de decisión para la elección de agonistas de receptor de GLP-1 frente a inhibidores de SGLT2 en adultos con diabetes tipo 2 que toman metformina con A1C por encima del objetivo, pero ≤9 % y eGFR >15 ml/min/1,73m2

Cabe señalar que los inhibidores de SGLT2 tienen una eficacia glucémica decreciente a medida que disminuye la TFGe, particularmente con una TFGe <45 ml/min/1,73 m^2, y en este contexto, puede ser necesario un agente alternativo (o adicional) para lograr los objetivos glucémicos. Los agonistas del receptor de GLP-1 son una alternativa ya que el beneficio glucémico es independiente de la función renal.

Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults[35]

Los objetivos de la terapia farmacológica de la falla cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) son mejorar los síntomas (incluido el riesgo de hospitalización), retardar o revertir el deterioro de la función miocárdica y reducir la mortalidad:

- La mejoría de los síntomas se puede lograr con diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores del sistema renina-angiotensina, dapagliflozina (un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 [SGLT2]), hidralazina más nitrato, digoxina y antagonista del receptor de mineralocorticoides.
- Se ha documentado una prolongación de la supervivencia del paciente con betabloqueantes, inhibidores de la ECA (similares a los ARA de agente único),

[35] Colucci WS. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. UpToDate. Actualizado el 02 de mayo del 2022. Accedido el 04 de mayo del 2022.

ARNI, dapagliflozina (un inhibidor de SGLT2), hidralazina más nitrato y MRA. Se dispone de evidencia limitada del beneficio de supervivencia para la terapia con diuréticos.

La terapia farmacológica de HFrEF incluye la terapia inicial para todos los pacientes, así como la terapia secundaria según lo indicado para pacientes seleccionados. El beneficio de administrar una combinación de todas las terapias indicadas fue sugerido por un análisis de datos de tres ensayos aleatorizados (PARADIGM-HF, comparando ARNI con inhibidor de la ECA; EMPHASIS-HF, comparando MRA eplerenona con placebo; y DAPA-HF, comparando dapagliflozina con placebo). Los beneficios agregados estimados del tratamiento de un régimen más completo (que incluye un inhibidor de ARNI, MRA y SGLT2 y un bloqueador beta) fueron sustancialmente mayores que un régimen limitado a los agentes más utilizados (un inhibidor de la ECA o un ARA como agente único más un bloqueador beta), incluidas reducciones en el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas.

Secondary pharmacologic therapy in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in adults[36]

Un inhibidor de SGLT2 es una opción de tratamiento para pacientes con HFrEF con DM tipo 2 (dapagliflozina , empagliflozina , canagliflozina o ertugliflozina) o sin DM tipo 2 (dapagliflozina o empagliflozina). Para pacientes con HFrEF y DM tipo 2 concurrente, también se puede usar un inhibidor de SGLT2 como componente de la terapia para tratar la hiperglucemia y reducir la progresión de la enfermedad renal diabética. Su uso se basa en los resultados de ensayos aleatorios:

- En pacientes con HFrEF con o sin DM tipo 2, los resultados clínicos mejoraron en ensayos aleatorizados mediante la adición del inhibidor de SGLT2 dapagliflozina (ensayo DAPA-HF) o empagliflozina (ensayo EMPEROR-Reduced) al tratamiento optimizado para HFrEF en comparación con el placebo.
- Por el contrario, sólo los pacientes con DM tipo 2 se inscribieron en ensayos aleatorizados que mostraron que la canagliflozina redujo la hospitalización por falla cardiaca.

DYNAMED

Diabetes Mellitus Type 2 in Adults[37]

En pacientes con alto riesgo o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica conocida (o indicadores de alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica), insuficiencia cardíaca o enfermedad renal establecida, el uso de un agente de segunda línea de un agonista de receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) o inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (si la tasa de filtración glomerular estimada es adecuada) demostró reducir los eventos de enfermedades cardiovasculares, independientemente de la HbA1c y de los factores específicos del paciente (Recomendación fuerte).

[36] Colucci WS. Secondary pharmacologic therapy in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in adults. UpToDate. Actualizado el 04 de abril del 2022. Accedido el 20 de abril del 2022.
[37] Malkani S. DynaMed. Diabetes Mellitus Type 2 in Adults.. EBSCO Information Services. Accessed Abril 20, 2022. https://www.dynamed.com/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults

En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (o múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica) o enfermedad renal crónica, se recomienda un inhibidor de SGLT2 o un agonista del receptor de GLP-1 con beneficios cardiovasculares demostrados (Recomendación fuerte).

En pacientes con insuficiencia cardíaca, elija un inhibidor de SGLT2 con un beneficio comprobado para esta población para reducir el empeoramiento del riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (Recomendación fuerte).

En pacientes con diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesidad, considerar el efecto sobre el peso al elegir medicamentos hipoglucemiantes, favoreciendo a los que reducen el peso, como los agonistas del receptor GLP-1 (Recomendación débil).

Glucose-lowering Medications in Patients at High Cardiovascular Risk[38]

El tratamiento hipoglucemiante inicial recomendado en pacientes con riesgo alto o muy alto de enfermedad cardiovascular consiste en metformina (si la tasa de filtración glomerular [TFG] estimada es adecuada) más un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) o Inhibidor del cotransportador de glucosa 2 (SGLT2) (Recomendación fuerte).
Considere la preferencia por un inhibidor de SGLT2 si predomina la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal crónica (particularmente si la fracción de eyección es < 45%).

Heart Failure With Reduced Ejection Fraction[39]

Considere agregar un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) en todos los pacientes (independientemente de la presencia de diabetes) con

- dapagliflozina 10 mg por vía oral una vez al día (no se recomienda el inicio en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 25 ml/minuto/1,73 m2)
- empagliflozina 10 mg por vía oral una vez al día (no hay información de dosificación disponible para pacientes con eGFR < 20 ml/minuto/1,73 m2); la dosis puede aumentarse a 25 mg una vez al día para un control glucémico adicional en pacientes con diabetes concomitante

Heart Failure With Preserved Ejection Fraction[40]

La adición de empagliflozina al tratamiento habitual reduce la hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con insuficiencia cardíaca mayoritariamente clase II de la NYHA y fracción de eyección preservada con y sin diabetes. Considere agregar 10 mg de empagliflozina por vía oral una vez al día en todos los pacientes (independientemente de la presencia de diabetes; no hay información de dosificación disponible para pacientes

[38] Ferris HA. DynaMed. Glucose-lowering Medications in Patients at High Cardiovascular Risk. EBSCO Information Services. Accessed Abril 20, 2022. https://www.dynamed.com/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults
[39] Andrikopoulou E. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. EBSCO Information Services. Accessed Abril 20, 2022. https://www.dynamed.com/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults
[40] Andrikopoulou E. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. EBSCO Information Services. Accessed Abril 20, 2022. Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults

con eGFR < 20 ml/minuto/1,73 m2); la dosis puede aumentarse a 25 mg una vez al día para un control glucémico adicional en pacientes con diabetes concomitante.

Management of Risk Factors for Cardiovascular Disease (CVD) in Chronic Kidney Disease (CKD)[41]

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2), como la canagliflozina, pueden reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ERC.

El tratamiento de la albuminuria puede incluir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA), estatinas e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2).

BMJ Best Practice[42]

Para pacientes con HbA1c por encima del objetivo, se utiliza junto con el tratamiento con metformina para la reducción del riesgo cardiovascular. El uso de fármacos antihiperglucémicos (agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 [GLP-1] e inhibidores de SGLT2) que reducen la mortalidad o los eventos cardiovasculares en general puede ser especialmente beneficioso en personas que presentan diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, independientemente del nivel de manejo de la glucosa.

Para pacientes con HbA1c por encima del objetivo en monoterapia con metformina, se recomienda el tratamiento para todos los pacientes en el grupo de pacientes seleccionados como fármaco antihiperglucémico el uso de canagliflozina (100 mg por vía oral una vez al día inicialmente, ajustar la dosis según la respuesta, máximo 300 mg/día) o dapagliflozina (10 mg por vía oral una vez al día) o empagliflozina (10 mg por vía oral una vez al día inicialmente, ajustar la dosis según la respuesta, máximo 25 mg/día).

Considere el uso de un inhibidor de SGLT2 (además del antagonista de los receptores de la angiotensina-II o el inhibidor IECA) si el paciente ya está tomando un antagonista de los receptores de la angiotensina-II o un inhibidor IECA (titulado a la dosis más alta autorizada que pueda tolerar), la relación albúmina/creatinina está entre 3 y 30 mg/mmol, y el paciente cumple los criterios de la autorización de comercialización (incluidos los umbrales pertinentes de la tasa de filtración glomerular estimada [TFG estimada]).

En la práctica, si el paciente presenta una ERC con una TFG estimada >45 mL/minuto/1.73 m², puede ser conveniente que reciban un inhibidor de SGLT2 para obtener un beneficio tanto antihiperglucémico como renal. Sin embargo, si el paciente presenta una ERC con una TFG estimada <45 mL/minuto/1.73 m², los efectos reductores de la glucosa de los inhibidores de SGLT2 serán insignificantes y, por tanto, necesitarán un fármaco antihiperglucémico alternativo para el tratamiento inicial de reducción de la glucosa.

[41] Yee J. Management of Risk Factors for Cardiovascular Disease (CVD) in Chronic Kidney Disease (CKD). EBSCO Information Services. Accessed Abril 20, 2022. Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults
[42] Diabetes Tipo 2 en adultos. BMJ Best Practice. Actualizado el 02 Dic, 2021. Accedido el 20 de abril del 2022.

Los inhibidores de SGLT2 no son adecuados para todo el mundo y solo deben utilizarse dentro de su autorización de comercialización; algunos inhibidores de SGLT2 no están autorizados para esta indicación en algunas regiones, incluido el Reino Unido.

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

5.1 Guías de Práctica Clínica

1. Tratamiento farmacológico oral de la diabetes mellitus tipo 2: una actualización de la guía de práctica clínica del Colegio Estadounidense de Médicos (2017).[43]
   No se encontró recomendación para el grupo de pacientes específicos a evaluar, sin embargo, en su actualización se recomienda que los médicos consideren agregar una sulfonilurea, una tiazolidinediona, un inhibidor de SGLT-2 o un inhibidor de DPP-4 a la metformina para mejorar el control glucémico cuando se considere una segunda terapia oral. (Grado: recomendación débil; evidencia de calidad moderada).

2. Actualización de 2019 a: Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2, 2018. Un informe de consenso de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) (2020)[44]
   En individuos de alto riesgo apropiados con diabetes tipo 2 establecida, la decisión de tratar con un agonista del receptor de GLP-1 o un inhibidor de SGLT2 para reducir eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), hospitalización por falla cardíaca (hHF), muerte cardiovascular o progresión de enfermedad renal crónica, debe considerarse independientemente de la HbA1c inicial o la HbA1c objetivo individualizada.
   Para pacientes con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, pero con HFrEF (FE <45%) o ERC (TFGe de 30 a 60 ml/min/1,73m^2 o proporción de albúmina a creatinina ≥30 mg/g, en particular proporción de albúmina a creatinina ≥ 300 mg/g), el nivel de evidencia del beneficio es mayor para los inhibidores de SGLT2.
   Los inhibidores de SGLT2 se recomiendan en pacientes con diabetes tipo 2 y falla cardíaca, en particular aquellos con HFrEF, para reducir la hHF, MACE y la muerte cardiovascular.
   Se recomiendan los inhibidores de SGLT2 para prevenir la progresión de la ERC, hospitalización por falla cardíaca, eventos adversos cardiovasculares mayores y muerte cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 con ERC.
   Los pacientes con úlceras en los pies o con alto riesgo de amputación solo deben recibir tratamiento con inhibidores de SGLT2 después de una cuidadosa toma de decisiones compartida sobre riesgos y beneficios con educación integral sobre el cuidado del pie y prevención de amputaciones.

[43] Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Fitterman N, Horwitch C, Kansagara D, McLean RM, Wilt TJ. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017 Feb 21;166(4):279-290..
[44] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020 Feb;43(2):487-493.

3. Directrices 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares desarrolladas en colaboración con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) (2020)[45]

   Se recomiendan los inhibidores de SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina) para reducir el riesgo de hospitalización por falla cardíaca (recomendación Ia). Se recomiendan los inhibidores de SGLT2 para reducir la progresión de la enfermedad renal diabética (recomendación Ia).

4. Pautas de práctica clínica para la diabetes mellitus tipo 2 en Corea (2019)[46] El algoritmo presentado en su guía estratifica la elección de medicamentos para la DM2 según los niveles iniciales de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y demuestra la disposición de los medicamentos en una dirección centrífuga. Este algoritmo incluye solo clases de medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE. UU. para la DM2 que se recetan en Corea. Para la DM2 recién diagnosticada, recomienda comenzar con la modificación del estilo de vida en el momento del diagnóstico y mantener estos cambios posteriormente durante la duración del tratamiento. El objetivo de HbA1c es <6,5 %; si esto no se logra dentro de los 3 meses posteriores a la implementación de la modificación del estilo de vida, entonces se debe iniciar de inmediato el uso de un agente antihiperglucémico. Si el nivel de HbA1c es <7,5 %, la monoterapia con metformina es la opción preferida para la farmacoterapia junto con la modificación del estilo de vida. Si hay contraindicaciones para la metformina o efectos secundarios, se ha de considerar otras opciones de monoterapia, como un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4i), inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i), tiazolidinediona (TZD), péptido similar al glucagón 1 agonistas del receptor (GLP-1 RA), sulfonilurea (SU), inhibidor de la α-glucosidasa (α-Gi) o insulina como terapia inicial según la condición del paciente. Si el nivel inicial de HbA1c es ≥7,5% o el objetivo de HbA1c no se alcanza dentro de los 3 meses de monoterapia, se puede considerar la terapia de combinación dual. En este caso, se añade un fármaco de segunda línea a la metformina; sin embargo, se puede utilizar cualquier otra combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción dependiendo de las características clínicas del paciente. Si el objetivo de HbA1c no se alcanza dentro de los 3 meses posteriores al inicio de la terapia dual, entonces se procede a la terapia de combinación triple.

   En ningún orden particular de preferencia, se debe considerar para este arreglo la eficacia, el beneficio cardiovascular, el riesgo de hipoglucemia, el impacto del peso corporal y la presencia de datos clínicos en la población coreana.

[45] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323.
[46] Kim MK, Ko SH, Kim BY, Kang ES, Noh J, Kim SK, Park SO, Hur KY, Chon S, Moon MK, Kim NH, Kim SY, Rhee SY, Lee KW, Kim JH, Rhee EJ, Chun S, Yu SH, Kim DJ, Kwon HS, Park KS; Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Diabetes Association. 2019 Clinical Practice Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus in Korea. Diabetes Metab J. 2019 Aug;43(4):398-406.

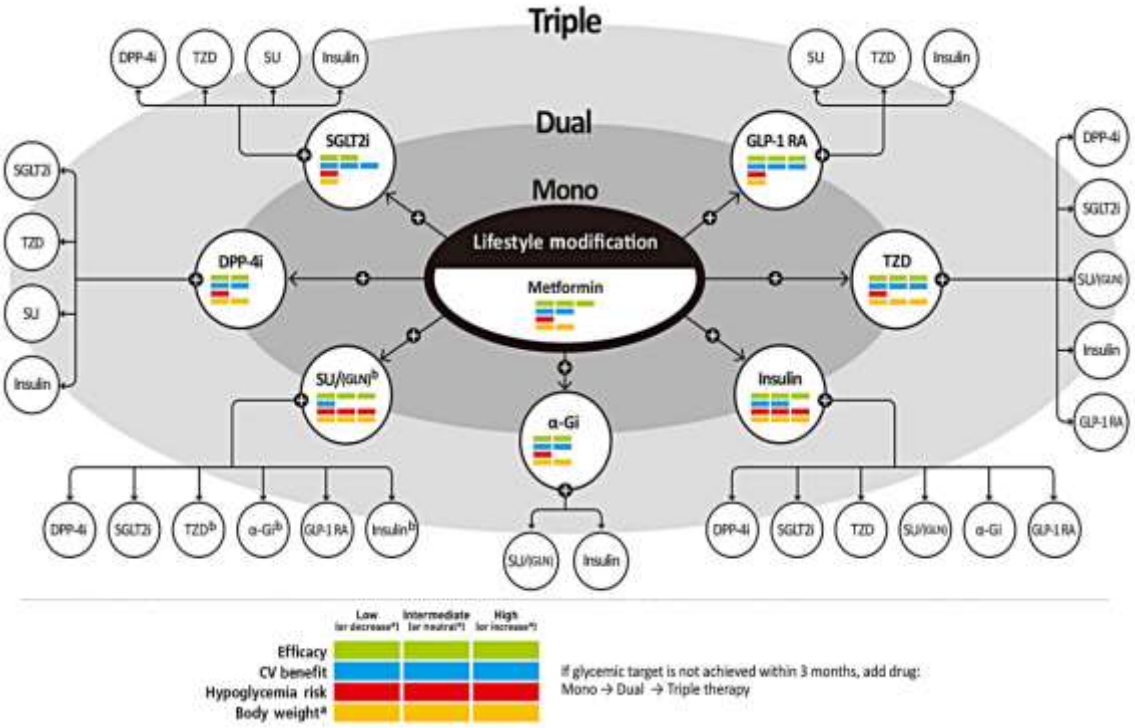


Figura 4. Algoritmo de terapia antihiperglucemiante para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

5. Manejo de la diabetes en la enfermedad renal crónica - KDIGO (2020)[47]

Las guías KDIGO en su actualización del año 2020 recomiendan tratar a los pacientes con DM2, ERC y FGe ≥30 ml/min por 1.73m2 con un SGLT2i (1A) .

La guía indica además dentro de sus puntos de práctica lo siguiente:

- El control de la glucemia para pacientes con DM2 y ERC debe incluir terapia de cambios en el estilo de vida, tratamiento de primera línea con metformina y un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i), y terapia farmacológica adicional según sea necesario para el control de la glucemia (Figura 5).

[47] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020 Oct;98(4S):S1-S115.

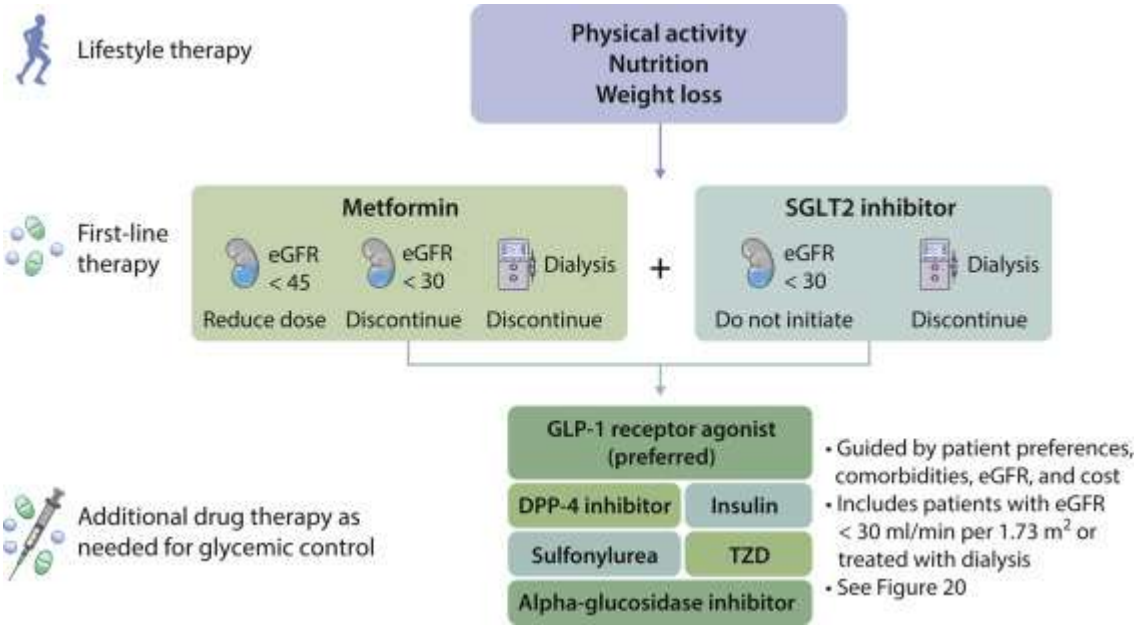


Figura 5. Algoritmo de tratamiento para la selección de fármacos antihiperglucemiantes para pacientes con DT2 y ERC. El icono de riñón indica la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR; ml/min por 1,73 m 2); el ícono de la máquina de diálisis indica diálisis.

- Se puede agregar un SGLT2i a otros medicamentos antihiperglucémicos para pacientes cuyos objetivos glucémicos no se alcanzan actualmente o que están alcanzando los objetivos glucémicos pero pueden alcanzar un objetivo más bajo de manera segura (Figura 6).

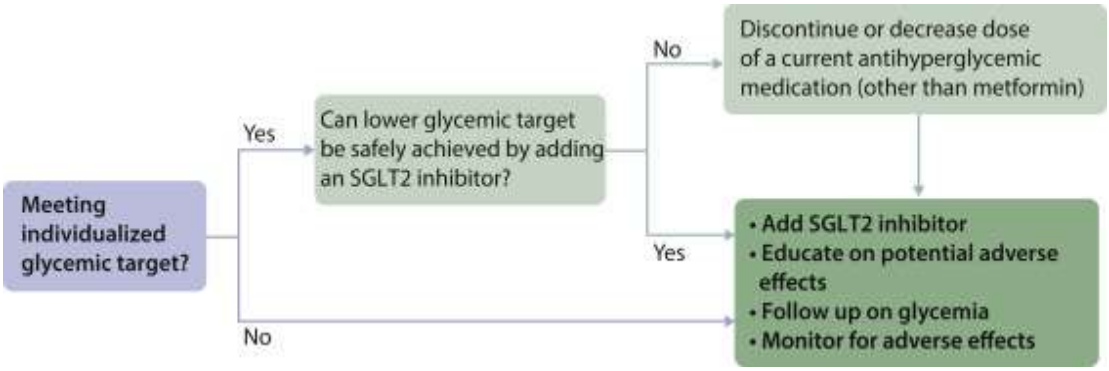


Figura 6. Algoritmo para el inicio de la terapia con inhibidores de SGLT2 para pacientes con DT2, ERC y FGe ≥30 ml/min por 1,73 m 2 que ya están siendo tratados con medicamentos antihiperglucemiantes.

- Para los pacientes en los que la reducción adicional de la glucosa puede aumentar el riesgo de hipoglucemia (p. ej., aquellos tratados con insulina o sulfonilureas y que actualmente alcanzan los objetivos glucémicos), puede ser necesario suspender o reducir la dosis de un fármaco antihiperglucémico diferente que la metformina para facilitar la adición de un SGLT2i.
- La elección de un SGLT2i debe priorizar los agentes con beneficios renales o cardiovasculares documentados y tener en cuenta la TFGe.

- Es razonable suspender el SGLT2i durante tiempos de ayuno prolongado, cirugía o enfermedad médica crítica (cuando los pacientes pueden tener un mayor riesgo de cetosis).
- Si un paciente está en riesgo de hipovolemia, considere disminuir las dosis de tiazida o diurético de asa antes de comenzar el tratamiento con SGLT2i, avise a los pacientes sobre los síntomas de depleción de volumen y presión arterial baja, y haga un seguimiento del estado del volumen después de iniciar el fármaco.
- Puede ocurrir una disminución reversible en la TFGe con el inicio del tratamiento con iSGLT2 y generalmente no es una indicación para suspender la terapia.
- Una vez que se inicia un SGLT2i, es razonable continuar con un SGLT2i incluso si la eGFR cae por debajo de 30 ml/min por 1,73 m^2, a menos que no se tolere o se inicie una terapia de reemplazo renal.
- El SGLT2i no se ha estudiado adecuadamente en receptores de trasplante de riñón, que pueden beneficiarse del tratamiento con SGLT2i, pero están inmunodeprimidos y tienen un riesgo potencialmente mayor de infecciones; por lo tanto, la recomendación de usar SGLT2i no se aplica a los receptores de trasplante renal.

6. Guía clínica australiana basada en evidencia para la diabetes (2020)[48]

   Los inhibidores de SGLT-2 están aprobados para su uso en Australia y figuran en el Esquema de Beneficios Farmacéuticos del Gobierno Australiano.

   La guía recomienda agregar un inhibidor de SGLT-2 a otros medicamentos para reducir la glucosa en adultos con diabetes tipo 2 que también tienen enfermedad cardiovascular, múltiples factores de riesgo cardiovascular y/o enfermedad renal. Esta recomendación se aplica a adultos con diabetes tipo 2 que tienen enfermedad cardiovascular, múltiples factores de riesgo cardiovascular y/o enfermedad renal y no pueden alcanzar niveles óptimos de glucosa en sangre usando su terapia de referencia actual. No obstante, si bien la base de evidencia para esta recomendación incluye estudios con personas con enfermedad renal, que tenían una tasa de filtración glomerular estimada tan baja como 30 ml por minuto por 1,73 m2 de superficie corporal, la Administración de Productos Terapéuticos actualmente solo aprueba el uso de inhibidores de SGLT-2 en pacientes con una eGFR de 45 o más.

7. Vía de decisión por consenso de expertos sobre terapias novedosas para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 del Colegio Americano de Cardiología (2020)[49]

   Recomendamos iniciar una conversación médico-paciente sobre el uso de un inhibidor de SGLT2 o un agonista de receptor de GLP-1 con beneficio cardiovascular demostrado en el momento de una visita de seguimiento clínico para pacientes con DM2 que tienen o tienen un riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica, falla cardíaca o enfermedad renal diabética.

[48] Living Evidence for Diabetes Consortium. Australian Evidence-Based Clinical Guidelines for Diabetes 2020. Melbourne, Australia.
[49] Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi JL Jr, Kalyani RR, Kosiborod M, Magwire M, Morris PB, Neumiller JJ, Sperling LS. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2020 Sep 1;76(9):1117-1145.

Se recomienda un inhibidor de SGLT2 con beneficio cardiovascular demostrado para pacientes con DM2 y falla cardíaca, especialmente HFrFE, o que tienen un alto riesgo de desarrollar falla cardíaca, enfermedad renal diabética, enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínicamente evidente o cualquier combinación de estas afecciones.

Un nuevo diagnóstico de DM2 en un paciente con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica, enfermedad renal diabética o HFrEF o un nuevo diagnóstico de enfermedad cardiovascular aterosclérotica clínica, enfermedad renal diabética o HFrEF en un paciente con DM2 ofrece la oportunidad de comenzar una conversación médico-paciente sobre el inicio de un inhibidor de SGLT2 que ha demostrado que mejora los resultados cardiovasculares.

8. Guía de práctica clínica de la UK Kidney Association: Inhibición del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT-2) en adultos con enfermedad renal (2021)[50]

   En su apartado de recomendaciones de uso en personas con FGe ≥ 25ml/min/1,73m2 y diabetes mellitus tipo 2 se menciona lo siguiente:
   1. Recomendamos iniciar la inhibición de SGLT-2* en aquellos con:
      a. Proporción de albúmina a creatinina de ≥25 mg/mmol atribuido a nefropatía diabética (Grado de recomendación 1A)
      b. Enfermedad coronaria establecida o insuficiencia cardíaca sintomática estable (independientemente de la fracción de eyección). (Grado de recomendación: 1A)
   2. Recomendamos iniciar la inhibición de SGLT-2 en aquellos con proporción de albúmina a creatinina de ≥25 mg/mmol atribuible a una causa no diabética. (Grado de recomendación: 1B)
   3. Sugerimos iniciar la inhibición de SGLT-2 para modificar el riesgo cardiovascular en aquellos con eGFR 25-60 mL/min/1.73m2 y proporción de albúmina a creatinina <25 mg/mmol, reconociendo que los efectos sobre el control glucémico serán limitados. (Grado de recomendación: 2B)

9. Directrices de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (2021)[51]

   Dentro de sus recomendaciones para el manejo de pacientes con falla cardíaca y diabetes se encuentran las siguientes recomendaciones (Figura 7):
   1. Se recomiendan los inhibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina) en pacientes con DM2 con riesgo de eventos CV para reducir las hospitalizaciones por falla cardíaca, eventos cardiovasculares mayores, disfunción renal terminal y muerte CV. (Grado de recomendación I).
   2. Los inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina) se recomiendan en pacientes con DM2 e HFrFE para reducir las hospitalizaciones por falla cardíaca y muerte cardiovascular. (Grado de recomendación I)
   3. Se debe considerar la empagliflozina en pacientes con DM2 para prevenir o retrasar la aparición de IC y prolongar la vida. (Grado de recomendación IIa)

[50] UK Kidney Association. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease. 2021.
[51] European Societty of Cardiology. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

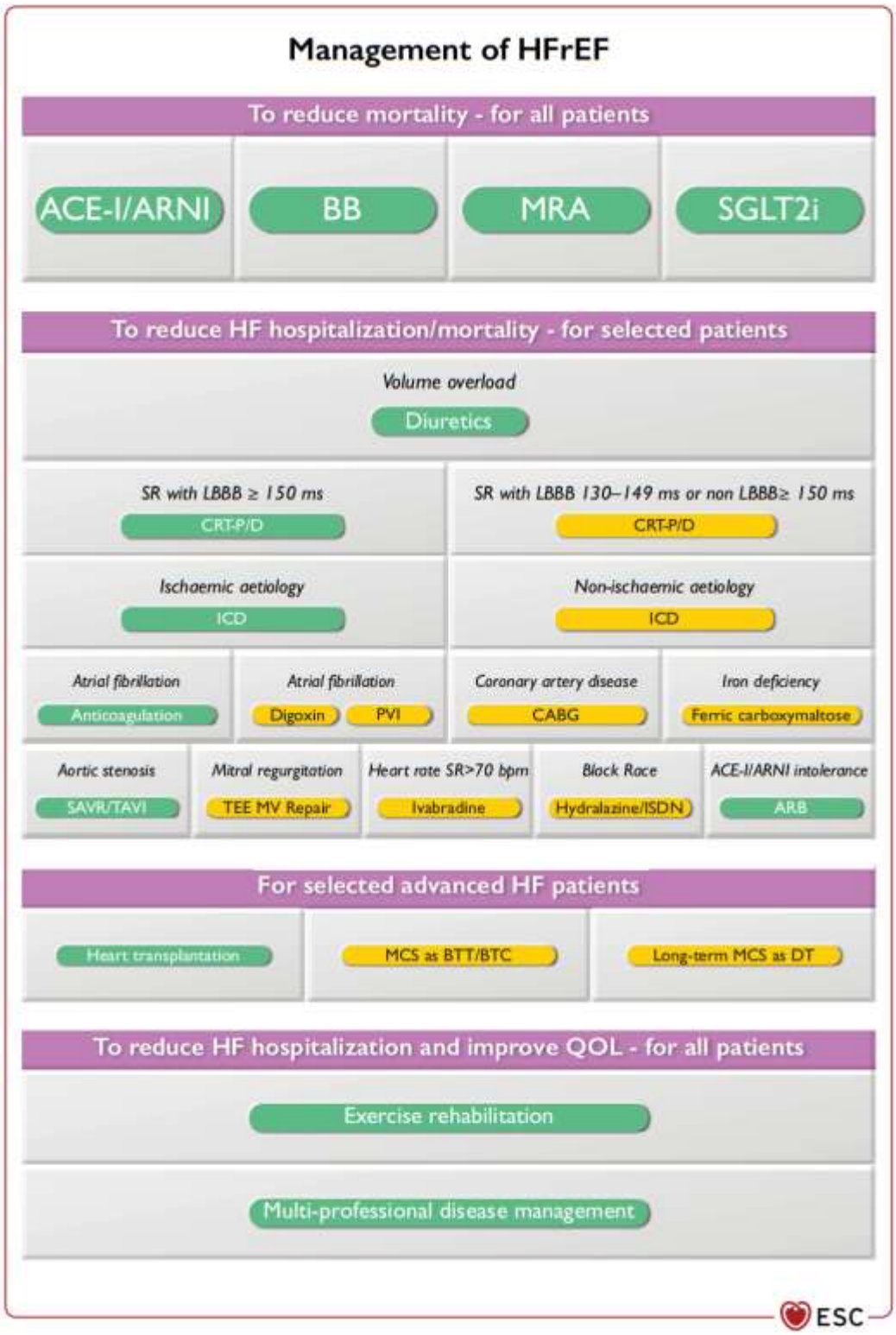


Figura 7. Resumen fenotípico estratégico del manejo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

10. Diabetes Tipo 2 en adultos: Guía de manejo del Instituto Nacional para la salud y la excelencia en la atención (NICE, 2022)[52]

    Las evaluaciones tecnológicas de NICE para los inhibidores de SGLT2 recomiendan el uso de estos medicamentos solo en poblaciones específicas y en determinadas circunstancias. La actualización de 2022 de esta guía analizó la evidencia clínica y de rentabilidad de los inhibidores de SGLT2 en personas con enfermedades cardiovasculares o con alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La guía recomienda inhibidores de SGLT2 en una población más amplia que las evaluaciones de tecnología que se publicaron antes de febrero de 2022.

    Basado en la evaluación del riesgo cardiovascular para la persona con diabetes tipo 2, la guía indica lo siguiente:
    - Si el paciente tiene falla cardíaca crónica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, ofrezca un inhibidor de SGLT2 con beneficio cardiovascular comprobado además de la metformina.
    - Si tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, considere un inhibidor de SGLT2 con beneficio cardiovascular comprobado además de la metformina.
    - Al iniciar un adulto con diabetes tipo 2 en terapia dual con metformina y un inhibidor de SGLT2 como terapia de primera línea, introduzca los medicamentos secuencialmente, comenzando con metformina y verificando la tolerabilidad. Inicie el inhibidor de SGLT2 tan pronto como se confirme la tolerabilidad de la metformina.

    Para el tratamiento farmacológico de primera línea en adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no se tolera, la guía indica:

    - Si tienen insuficiencia cardíaca crónica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, ofrezca un inhibidor de SGLT2 con beneficio cardiovascular comprobado.
    - Si tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, considere un inhibidor de SGLT2 con beneficio cardiovascular comprobado.

11. Enfermedad cardiovascular y gestión de riesgos: estándares de atención médica en diabetes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2022)[53]

    Entre los pacientes con diabetes tipo 2 que tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o enfermedad renal establecida, se recomienda un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 con un beneficio demostrado en la enfermedad cardiovascular como parte de los regímenes integrales de reducción del riesgo cardiovascular y/o hipoglucemiantes. Grado de recomendación A.

    En pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o enfermedad renal diabética, se recomienda un inhibidor del

[52] NICE. Type 2 diabetes in adults: management NICE. 2022
[53] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S144–S174

cotransportador de sodio-glucosa 2 con beneficio cardiovascular demostrado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores y /u hospitalización por insuficiencia cardiaca. Grado de recomendación A.

En pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, terapia combinada con un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 con beneficio cardiovascular demostrado y un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón con beneficio cardiovascular demostrado puede considerarse para la reducción adicional del riesgo de eventos cardiovasculares y renales adversos. Grado de recomendación A.

En pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca establecida con fracción de eyección reducida, se recomienda un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 con beneficio comprobado en esta población de pacientes para reducir el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular. Grado de recomendación A.

12. Las Guías de Práctica Clínica en Diabetes para la Prevención y Manejo de la Diabetes en Canadá (CPG): Manejo Farmacológico Glucémico de la Diabetes Tipo 2 en Adultos: Actualización (2020)[54]

    En adultos con diabetes tipo 2 CON ASCVD, falla cardíaca y/o enfermedad renal diabética, el tratamiento debe incluir agentes de las siguientes clases con beneficios cardiovasculares o renales demostrados.

    En adultos con diabetes tipo 2 y ASCVD, se debe usar un GLP1-RA o SGLT2i con beneficio CV o renal para reducir el riesgo de: i) MACE [Grado A, Nivel 1A para empagliflozina; Grado B, Nivel 2 para canagliflozina]. ii) HHF [Grado B, Nivel 2 para empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina]. iii) Progresión de la nefropatía [Grado B, Nivel 2 para empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina].

    En adultos con diabetes tipo 2 y antecedentes de HFrEF: i) Se debe utilizar un SGLT2i para reducir el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o muerte CV, si la TFGe es >30 ml/min/1,73 m2 [Grado A, Nivel 1A para dapagliflozina; Grado A, Nivel 1 para empagliflozina y canagliflozina].

    En adultos con diabetes tipo 2 y ERC con una eGFR estimada >30 ml/min/1,73 m^2: i) Se debe usar un SGLT2i para reducir el riesgo de: (1) Progresión de la nefropatía [Grado A, Nivel 1A para canagliflozina; Grado A, Nivel 1 para empagliflozina y dapagliflozina], (2) hospitalizaciones por falla cardíaca [Grado A, Nivel 1 para canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina] y (3) MACE [Grado B, Nivel 2 para canagliflozina, Grado C, Nivel 3 para empagliflozina].

    En adultos con diabetes tipo 2 que requieran un avance o ajuste del tratamiento para mejorar el control glucémico, la elección del medicamento antihiperglucémico debe individualizarse de acuerdo con las prioridades clínicas [Grado B, Nivel 2].

[54] Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, Simpson S, Senior PA. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Can J Diabetes. 2020 Oct;44(7):575-591.

En adultos con diabetes tipo 2 de 60 años o más con al menos 2 factores de riesgo CV, se debe considerar la inclusión de las siguientes clases en el control glucémico:
ii) Un SGLT2i con beneficio comprobado en el resultado cardiorrenal si la TFG estimada es >30 ml/min/1,73 m2 para reducir el riesgo de (1) hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca [Grado B Nivel 2 para dapagliflozina y canagliflozina]. (2) Progresión de la nefropatía [Grado C, Nivel 3 para canagliflozina y dapagliflozina].

Si la reducción del riesgo de hipoglucemia es una prioridad: Los agentes de incretina (DPP4i o GLP1-RA), SGLT2i, acarbosa y/o pioglitazona se deben considerar como medicación adicional para mejorar el control glucémico con un menor riesgo de hipoglucemia que otros agentes [Grado A, Nivel 1A].

Si la pérdida de peso es una prioridad: un GLP1-RA o SGLT2i debe considerarse como un medicamento adicional para mejorar el control glucémico con más pérdida de peso que otros agentes [Grado A, Nivel 1A].

En adultos con diabetes tipo 2 que reciben insulina, se deben ajustar las dosis y/o se deben agregar medicamentos antihiperglucémicos adicionales si no se alcanzan los objetivos glucémicos [Grado D, Consenso].

Se debe considerar un SGLT2i como terapia adicional para mejorar el control glucémico con beneficios potenciales de pérdida de peso y menor riesgo de hipoglucemia en comparación con insulina adicional [Grado A, Nivel 1A].

5.2 Revisiones Sistemáticas

Se encontraron nueve revisiones sistemáticas que incluyeron la evaluación independiente de las tecnologías sanitarias a evaluar, se excluyeron aquellas revisiones sistemáticas que evaluaron a las tecnologías como grupo farmacológico de inhibidores de SGLT2. De ellas, cuatro se enfocaron en evaluar los resultados cardiovasculares.

Las características generales de los estudios que evaluaron las tecnologías de interés se resumen en la tabla 10.

Eventos adversos cardiovasculares mayores

Los resultados en pacientes diabéticos (con y sin enfermedad cardiovascular) evaluados en el metaanálisis en red de Duan y colaboradores (2021)[55] se resumen en la tabla 4. Se encontró diferencias estadísticamente significativas entre canagliglozina (HR 0.84, 95%IC 0.76 a 0.93) y empagliflozina (HR 0.86, 95%IC 0.74 a 0.99) respecto al grupo que utilizó placebo, resultado no encontrado con el grupo que utilizó dapagliflozina (HR 0.93, 95%IC 0.84 a 1.03) que evaluó solo a los pacientes del estudio DECLARE-TIMI 58.
El análisis directo realizado por Zhao y colaboradores (2021)[56] que incluyó además los resultados del estudio DAPA-HF(McMurray, 2019) y DAPA-CKD (Heerspink, 2021), estudios que incluyeron 42% y 68% de pacientes diabéticos respectivamente, encontró

[55] Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. Medicine (Baltimore). 2021 Jul 30;100(30):e26431.
[56] Zhao LM, Huang JN, Qiu M, Ding LL, Zhan ZL, Ning J. Gliflozins for the prevention of stroke in diabetes and cardiorenal diseases: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Medicine (Baltimore). 2021 Oct 1;100(39):e27362.

que cuando los medicamentos fueron evaluados por separado, la empagliflozina (HR 0,86, IC 95 % 0,74–0,99; I2=0 %), canagliflozina (HR 0,84, IC 95 % 0,76–0,93; I2=0 %), dapagliflozina (HR 0,90, IC 95 % 0,83–0,97; I 2 =0 %) y la sotagliflozina (HR 0,81, IC 95 % 0,70–0,95; I2= 53,9%) redujeron significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE). El forest-plot se resume en la Figura 8, no obstante, estos resultados hacen referencia a un grupo mixto de pacientes, es decir, pacientes con o sin diabetes mellitus asociados o no a enfermedad cardiovascular. Cuando los resultados fueron evaluados en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular a la vez, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las opciones terapéuticas en la subpoblación con falla cardíaca (HR para clase = 0.94, 95%IC 0.81 a 1.09). En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica tampoco se encontró diferencias estadísticamente significativas para subgrupo de Dapagligflozina (HR 0.90, 95%IC 0.79 a 1.02), pero sí para Empagliflozina (HR 0.86, 95%IC 0.74 a 0.99). Canagliflozina, por su parte, presentó resultados controversiales, siendo significativa la diferencia en el estudio Canvas Program del año 2017 (HR 0.82, 95%IC 0.72 a 0.95) y no significativa en el estudio CREDENCE del año 2019 (HR 0.85, 95%IC 0.69 a 1.06), Figura 9.

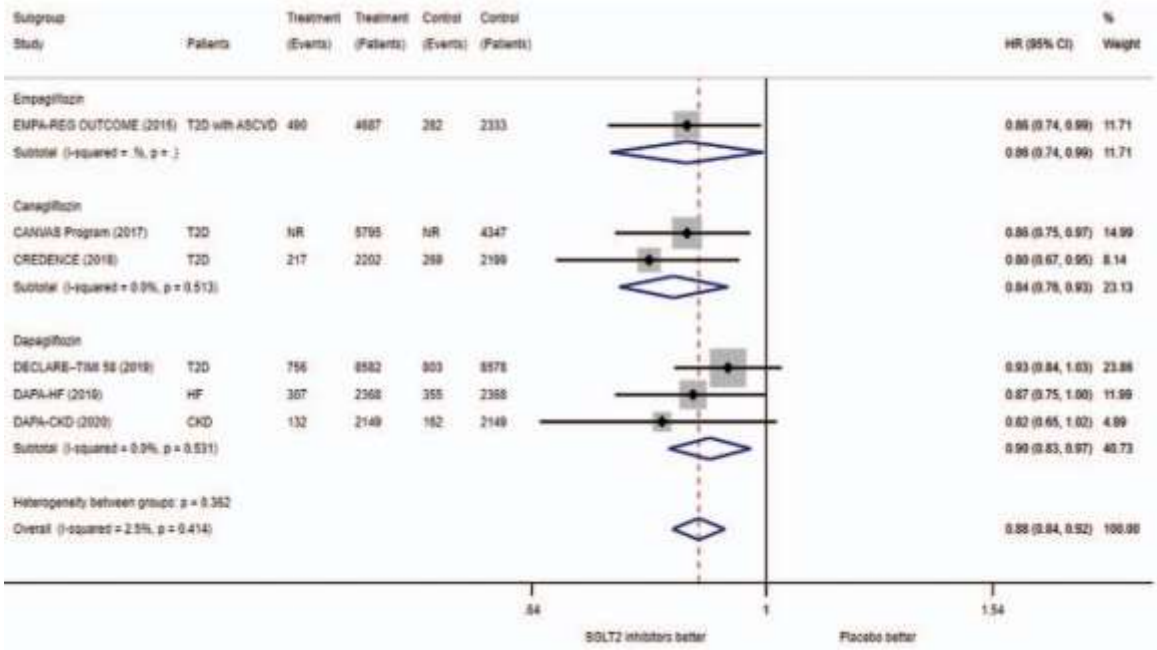


Figura 8. Forest plot adaptado – Meta-análisis del efecto de diferentes gliflozinas sobre eventos cardiovasculares mayores.

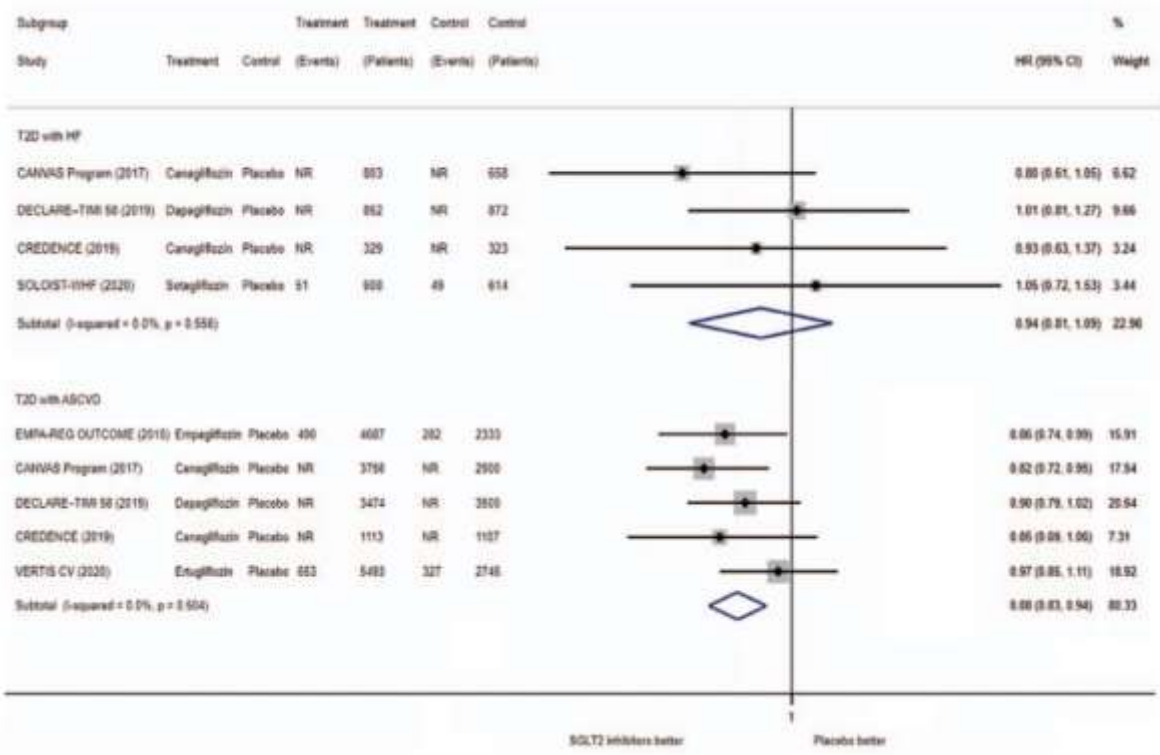


Figura 9. Forest plot adaptado - Metanálisis del efecto de diferentes gliflozinas sobre eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

Hospitalización por Falla Cardíaca

Los resultados en pacientes diabéticos (con y sin enfermedad cardiovascular) evaluados en los meta-análisis de Duan y colaboradores (2021) [57] [Canagliglozina (HR 0.64, 95%IC 0.53 a 0.77), Dapagliflozina (HR 0.73, 95%IC 0.61 a 0.88) y Empagliflozina (HR 0.65, 95%IC 0.5 a 0.85); 7 ECAs, Tabla 5] y Odutayo y colaboradores (2021)[58] [Canagliglozina (RR 0.64, 95%IC 0.51 a 0.81), Dapagliflozina (RR 0.74, 95%IC 0.61 a 0.91) y Empagliflozina (RR, 0,66; 95%CrI, 0,53–0,79); 24 ECAs, 62044 adultos, 176,451 personas-año, Figura 10) encontraron efectos favorables para todos los inhibidores de SGLT2. No obstante, según el análisis de sensibilidad realizado en la revisión sistemática de Tager colaboradores (2022)[59] de 14 ECAs que incluyeron 11795 pacientes con Falla cardíaca y diabetes mellitus tipo 2, no se encontraron diferencias significativas con ninguna de los inhibidores de SGLT2 [Canagliglozina (HR 0.48, 95%IC 0.08 a 3.06), Dapagliflozina (HR 0.99, 95%IC 0.37 a 2.59) y Empagliflozina (HR 0.73, 95%IC 0.20 a 2.67); Figura 11.

[57] Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. Medicine (Baltimore). 2021 Jul 30;100(30):e26431.
[58] Odutayo A, da Costa BR, Pereira TV, Garg V, Iskander S, Roble F, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes: A Bayesian Meta-Analysis and Meta-Regression. J Am Heart Assoc. 2021 Sep 21;10(18):e019918.
[59] Täger T, Frankenstein L, Atar D, Agewall S, Frey N, Grundtvig M, Clark AL, Cleland JGF, Fröhlich H. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. Clin Res Cardiol. 2022 Apr;111(4):428-439.

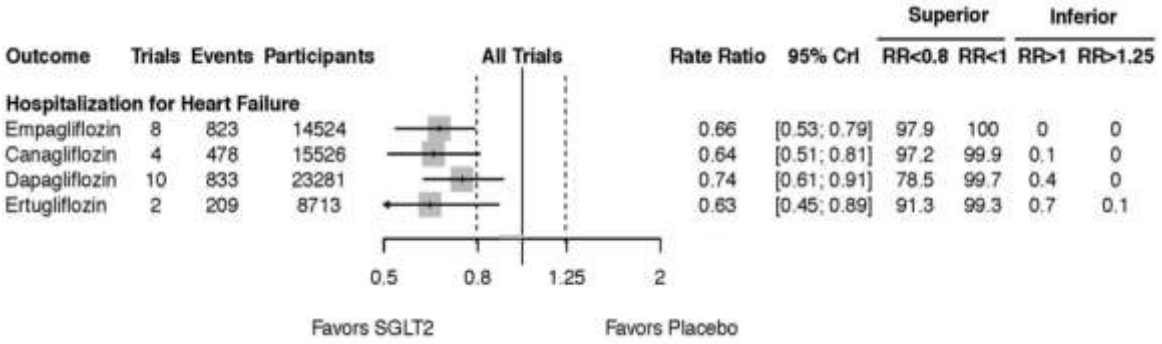


Figura 10. Hospitalización por falla cardíaca con el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) en comparación con placebo, según un análisis de todos los ensayos (metanálisis de red de efectos aleatorios).

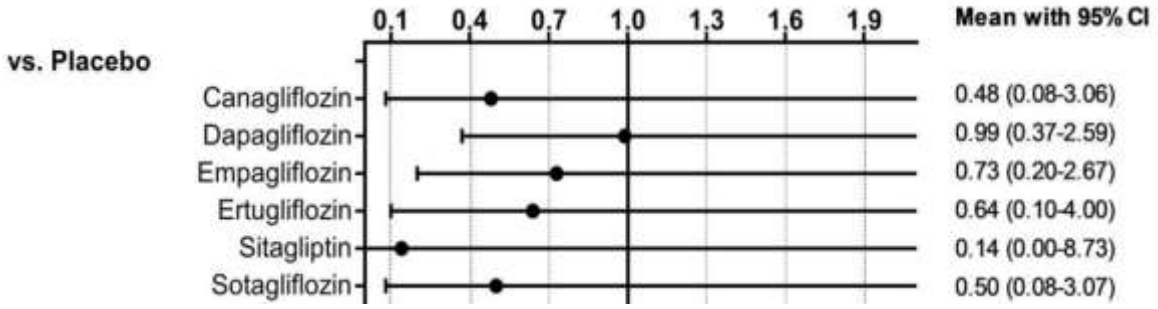


Figura 11. Gráfica de intervalo predictivo para hospitalización por falla cardíaca

Tabla 4. Resultados de la comparación por pares del metanálisis en red sobre los principales eventos cardiovasculares adversos

Albiglutide	1.07 (0.9–1.28)	1.19 (1–1.42)	1.13 (0.94–1.35)	1.1 (0.9–1.35)	**1.24 (1.03–1.51)**	1.17 (0.99–1.38)	1.12 (0.93–1.33)	**1.31 (1.07–1.59)**	1.01 (0.71–1.46)	**1.28 (1.11–1.48)**	0.99 (0.79–1.23)	0.95 (0.72–1.26)
0.93 (0.78–1.11)	Canagliflozin	1.11 (0.96–1.28)	1.05 (0.9–1.22)	1.03 (0.86–1.23)	1.16 (0.98–1.37)	1.09 (0.94–1.25)	1.04 (0.89–1.21)	**1.21 (1.03–1.44)**	0.94 (0.66–1.34)	**1.19 (1.08–1.32)**	0.92 (0.75–1.12)	0.88 (0.68–1.15)
0.84 (0.71–1)	0.9 (0.78–1.04)	Dapagliflozin	0.95 (0.81–1.1)	0.92 (0.77–1.1)	1.04 (0.88–1.23)	0.98 (0.85–1.12)	0.94 (0.8–1.09)	1.1 (0.92–1.3)	0.85 (0.6–1.21)	1.08 (0.97–1.19)	0.83 (0.68–1.01)	0.8 (0.61–1.04)
0.89 (0.74–1.06)	0.95 (0.82–1.11)	1.06 (0.91–1.23)	Dulaglutide	0.98 (0.81–1.18)	1.1 (0.93–1.31)	1.03 (0.89–1.2)	0.99 (0.84–1.16)	1.16 (0.97–1.38)	0.9 (0.63–1.28)	**1.14 (1.01–1.27)**	0.88 (0.71–1.07)	0.84 (0.64–1.1)
0.91 (0.74–1.11)	0.97 (0.82–1.17)	1.08 (0.91–1.29)	1.02 (0.85–1.23)	Empagliflozin	1.13 (0.93–1.37)	1.06 (0.89–1.26)	1.01 (0.84–1.21)	1.19 (0.97–1.45)	0.92 (0.64–1.32)	**1.16 (1.01–1.34)**	0.9 (0.72–1.12)	0.86 (0.65–1.15)
0.8 (0.66–0.98)	0.86 (0.73–1.02)	0.96 (0.81–1.13)	0.91 (0.76–1.08)	0.89 (0.73–1.08)	Ertugliflozin	0.94 (0.8–1.1)	0.9 (0.75–1.07)	1.05 (0.87–1.27)	0.81 (0.57–1.17)	1.03 (0.9–1.18)	**0.79 (0.64–0.98)**	0.76 (0.58–1.01)
0.86 (0.72–1.01)	0.92 (0.8–1.06)	1.02 (0.89–1.17)	0.97 (0.83–1.12)	0.95 (0.79–1.12)	1.07 (0.91–1.25)	Exenatide	0.96 (0.83–1.1)	1.12 (0.95–1.32)	0.87 (0.61–1.23)	1.1 (1–1.21)	0.85 (0.7–1.03)	0.81 (0.63–1.06)
0.9 (0.75–1.07)	0.96 (0.83–1.12)	1.07 (0.92–1.24)	1.01 (0.86–1.18)	0.99 (0.82–1.19)	1.11 (0.94–1.32)	1.05 (0.91–1.21)	Liraglutide	1.17 (0.98–1.4)	0.91 (0.64–1.29)	**1.15 (1.03–1.28)**	0.89 (0.72–1.08)	0.85 (0.65–1.11)
0.77 (0.63–0.93)	**0.82 (0.69–0.98)**	0.91 (0.77–1.08)	0.86 (0.72–1.03)	0.84 (0.69–1.03)	0.95 (0.79–1.15)	0.89 (0.76–1.05)	0.85 (0.72–1.02)	Lixisenatide	0.78 (0.54–1.11)	0.98 (0.86–1.12)	**0.76 (0.61–0.94)**	**0.73 (0.55–0.96)**
0.99 (0.69–1.42)	1.06 (0.75–1.51)	1.18 (0.83–1.67)	1.11 (0.78–1.58)	1.09 (0.76–1.56)	1.23 (0.86–1.76)	1.15 (0.81–1.63)	1.1 (0.77–1.56)	1.29 (0.9–1.85)	Osemaglutide	1.27 (0.91–1.77)	0.97 (0.67–1.41)	0.94 (0.62–1.42)
0.78 (0.68–0.9)	**0.84 (0.76–0.93)**	0.93 (0.84–1.03)	**0.88 (0.79–0.99)**	**0.86 (0.74–0.99)**	0.97 (0.85–1.11)	0.91 (0.83–1)	**0.87 (0.78–0.97)**	1.02 (0.89–1.17)	0.79 (0.57–1.1)	Placebo	**0.77 (0.65–0.91)**	**0.74 (0.58–0.95)**
1.01 (0.81–1.26)	1.09 (0.9–1.33)	1.21 (0.99–1.47)	1.14 (0.93–1.4)	1.12 (0.89–1.39)	**1.26 (1.02–1.56)**	1.18 (0.97–1.43)	1.13 (0.92–1.38)	**1.32 (1.07–1.64)**	1.03 (0.71–1.49)	**1.3 (1.1–1.54)**	Sotagliflozin	0.96 (0.71–1.29)
1.05 (0.8–1.4)	1.13 (0.87–1.48)	1.26 (0.96–1.64)	1.19 (0.91–1.56)	1.16 (0.87–1.54)	1.31 (0.99–1.73)	1.23 (0.95–1.6)	1.17 (0.9–1.54)	**1.38 (1.04–1.82)**	1.07 (0.71–1.61)	**1.35 (1.06–1.73)**	1.04 (0.77–1.4)	Ssemaglutide

Results are presented as hazard ratios (95% confidence intervals) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance. Osemaglutide = oral semaglutide, Ssemaglutide = subcutaneous semaglutide.

Tabla 5. Resultados de la comparación por pares del metanálisis en red sobre la hospitalización por falla cardíaca.

Albiglutide	0.9 (0.64–1.27)	1.03 (0.73–1.45)	1.31 (0.93–1.85)	0.92 (0.62–1.35)	0.99 (0.67–1.45)	1.32 (0.94–1.87)	1.23 (0.87–1.72)	1.35 (0.93–1.98)	1.21 (0.65–2.26)	**1.41 (1.06–1.88)**	0.93 (0.67–1.29)	1.56 (0.98–2.49)
1.11 (0.79–1.56)	Canagliflozin	1.14 (0.88–1.48)	**1.45 (1.11–1.89)**	1.01 (0.73–1.4)	1.09 (0.8–1.49)	**1.47 (1.13–1.91)**	**1.36 (1.05–1.76)**	**1.5 (1.1–2.04)**	1.34 (0.75–2.39)	**1.56 (1.3–1.88)**	1.03 (0.81–1.31)	**1.73 (1.15–2.62)**
0.97 (0.69–1.37)	0.88 (0.68–1.14)	Dapagliflozin	1.27 (0.98–1.66)	0.89 (0.64–1.23)	0.96 (0.7–1.31)	1.29 (0.99–1.67)	1.19 (0.92–1.54)	1.31 (0.96–1.79)	1.18 (0.66–2.1)	**1.37 (1.14–1.65)**	0.9 (0.71–1.15)	1.52 (1–2.29)
0.76 (0.54–1.08)	**0.69 (0.53–0.9)**	0.79 (0.6–1.02)	Dulaglutide	**0.7 (0.5–0.97)**	0.75 (0.55–1.03)	1.01 (0.78–1.32)	0.94 (0.72–1.21)	1.03 (0.76–1.41)	0.92 (0.52–1.65)	1.08 (0.89–1.3)	**0.71 (0.55–0.9)**	1.19 (0.79–1.8)
1.09 (0.74–1.62)	0.99 (0.71–1.36)	1.12 (0.81–1.55)	**1.43 (1.03–1.98)**	Empagliflozin	1.08 (0.74–1.55)	**1.45 (1.05–2)**	1.34 (0.97–1.84)	**1.48 (1.03–2.12)**	1.32 (0.72–2.45)	**1.54 (1.18–2.01)**	1.01 (0.74–1.38)	**1.71 (1.09–2.68)**
1.01 (0.69–1.49)	0.92 (0.67–1.25)	1.04 (0.76–1.43)	1.33 (0.97–1.82)	0.93 (0.64–1.34)	Ertugliflozin	1.34 (0.98–1.84)	1.24 (0.91–1.7)	1.37 (0.96–1.96)	1.23 (0.67–2.25)	**1.43 (1.11–1.84)**	0.94 (0.7–1.27)	**1.58 (1.01–2.48)**
0.76 (0.53–1.06)	**0.68 (0.52–0.89)**	0.78 (0.6–1.01)	0.99 (0.76–1.29)	**0.69 (0.5–0.96)**	0.74 (0.54–1.02)	Exenatide	0.93 (0.71–1.2)	1.02 (0.75–1.39)	0.92 (0.51–1.63)	1.06 (0.88–1.28)	**0.7 (0.55–0.89)**	1.18 (0.78–1.78)
0.82 (0.58–1.15)	**0.74 (0.57–0.96)**	0.84 (0.65–1.09)	1.07 (0.82–1.39)	0.75 (0.54–1.03)	0.8 (0.59–1.1)	1.08 (0.83–1.4)	Liraglutide	1.1 (0.81–1.5)	0.99 (0.55–1.77)	1.15 (0.96–1.38)	**0.76 (0.6–0.97)**	1.27 (0.84–1.92)
0.74 (0.5–1.08)	**0.67 (0.49–0.91)**	0.76 (0.56–1.04)	0.97 (0.71–1.32)	**0.68 (0.47–0.97)**	0.73 (0.51–1.04)	0.98 (0.72–1.34)	0.91 (0.67–1.23)	Lixisenatide	0.9 (0.49–1.63)	1.04 (0.81–1.33)	**0.69 (0.51–0.92)**	1.16 (0.74–1.8)
0.83 (0.44–1.54)	0.75 (0.42–1.33)	0.85 (0.48–1.52)	1.08 (0.61–1.93)	0.76 (0.41–1.39)	0.81 (0.44–1.5)	1.09 (0.61–1.95)	1.01 (0.57–1.81)	1.12 (0.61–2.04)	Osemaglutide	1.16 (0.67–2.02)	0.77 (0.43–1.36)	1.29 (0.67–2.5)
0.71 (0.53–0.95)	**0.64 (0.53–0.77)**	**0.73 (0.61–0.88)**	0.93 (0.77–1.12)	**0.65 (0.5–0.85)**	**0.7 (0.54–0.9)**	0.94 (0.78–1.13)	0.87 (0.72–1.04)	0.96 (0.75–1.23)	0.86 (0.5–1.49)	Placebo	**0.66 (0.56–0.77)**	1.11 (0.77–1.6)
1.08 (0.78–1.49)	0.97 (0.76–1.24)	1.11 (0.87–1.41)	**1.41 (1.11–1.8)**	0.99 (0.72–1.34)	1.06 (0.79–1.43)	**1.43 (1.12–1.82)**	**1.32 (1.03–1.68)**	**1.46 (1.08–1.95)**	1.31 (0.74–2.31)	**1.52 (1.29–1.78)**	Sotagliflozin	**1.68 (1.13–2.51)**
0.64 (0.4–1.02)	**0.58 (0.38–0.87)**	0.66 (0.44–1)	0.84 (0.56–1.27)	**0.59 (0.37–0.92)**	**0.63 (0.4–0.99)**	0.85 (0.56–1.28)	0.78 (0.52–1.18)	0.87 (0.56–1.35)	0.77 (0.4–1.5)	0.9 (0.63–1.3)	**0.59 (0.4–0.89)**	Ssemaglutide

Results are presented as hazard ratios (95% confidence intervals) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance. Osemaglutide = oral semaglutide, Ssemaglutide = subcutaneous semaglutide.

Respecto al empeoramiento de la falla cardíaca, Tager colaboradores (2022)[60] encontraron evidencia favorable para empagliflozina (HR 0.58, IC95% 0.40 – 0.84) en pacientes con falla cardíaca con o sin diabetes, sin embargo, cuando se realizó el análisis de sensibilidad en pacientes con falla cardíaca y diabetes mellitus tipo 2, no se encontró diferencias estadísticamente significativas para ninguna de los inhibidores de SGLT2 (Figura 13).

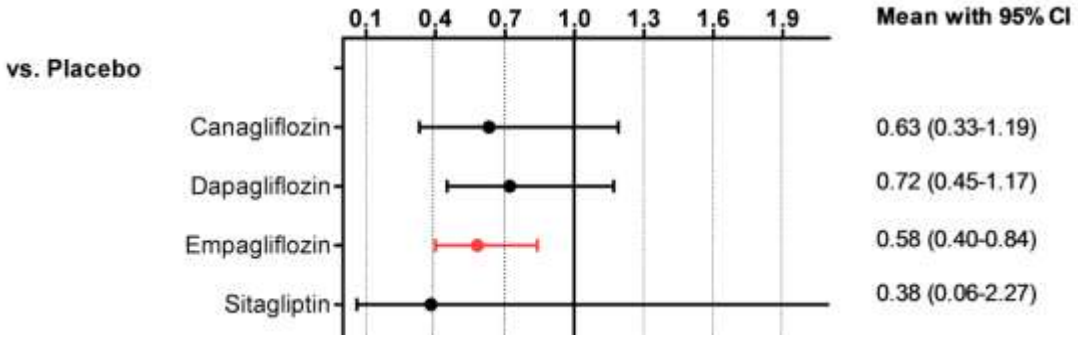


Figura 12. Gráfica de intervalo predictivo para el empeoramiento de falla cardíaca

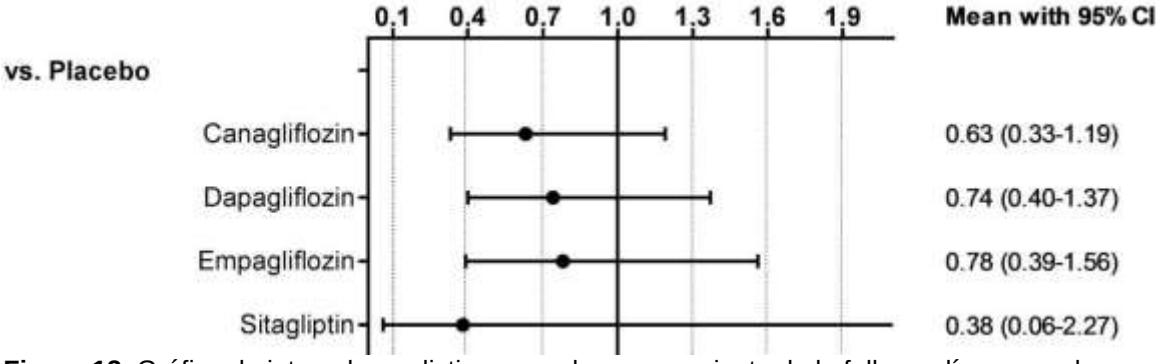


Figura 13. Gráfico de intervalo predictivo para el empeoramiento de la falla cardíaca en subgrupos de pacientes con falla cardíaca y DM2.

Muerte cardiovascular

Los resultados en pacientes diabéticos (con o sin enfermedad cardiovascular) respecto a mortalidad cardiovascular evaluados en los metaanálisis en red de Duan y colaboradores (2021)[61] y Odutayo y colaboradores (2021)[62] no son similares.

Duan y colaboradores (7 ECAs) encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Canagliglozina (HR 0.83, 95%IC 0.72 a 0.97) y Empagliflozina (HR 0.62, 95%IC

[60] Täger T, Frankenstein L, Atar D, Agewall S, Frey N, Grundtvig M, Clark AL, Cleland JGF, Fröhlich H. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. Clin Res Cardiol. 2022 Apr;111(4):428-439.
[61] Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. Medicine (Baltimore). 2021 Jul 30;100(30):e26431.
[62] Odutayo A, da Costa BR, Pereira TV, Garg V, Iskander S, Roble F, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes: A Bayesian Meta-Analysis and Meta-Regression. J Am Heart Assoc. 2021 Sep 21;10(18):e019918.

0.5 a 0.78) respecto al grupo que utilizó placebo, sin embargo, no se observaron resultados estadísticamente significativos para Dapagliflozina (HR 0.98, 95%IC 0.82 a 1.17).

Por otro lado, no se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de los inhibidores de SGLT2 en la revisión sistemática realizada por Odutayo y colaboradores de 27 ECAs que incluyeron 76391 (Figura 14).

Finalmente, el análisis de sensibilidad del meta-análisis de Tager y colaboradores (2022),[63] que incluyó 9526 pacientes con diabetes mellitus y falla cardíaca tampoco encontró diferencias estadísticas respecto a placebo (Figura 15).

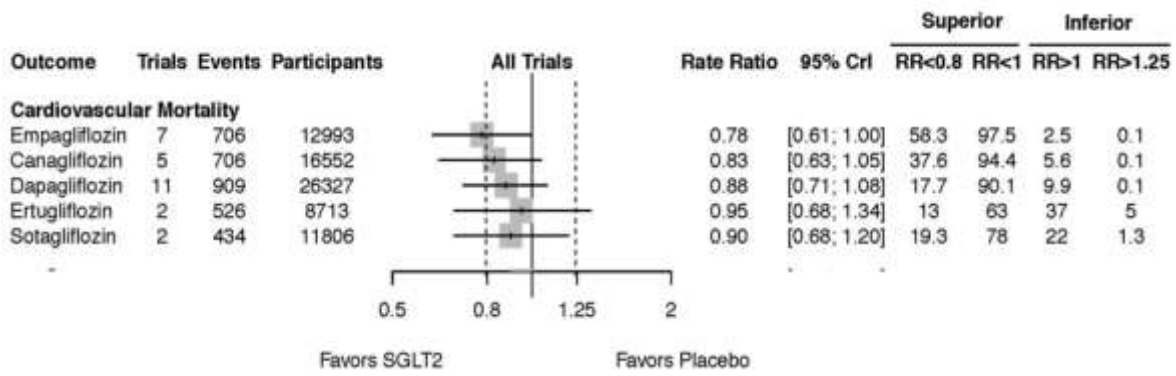


Figura 14. Mortalidad cardiovascular con el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) en comparación con placebo, según un análisis de todos los ensayos (metanálisis de red de efectos aleatorios).

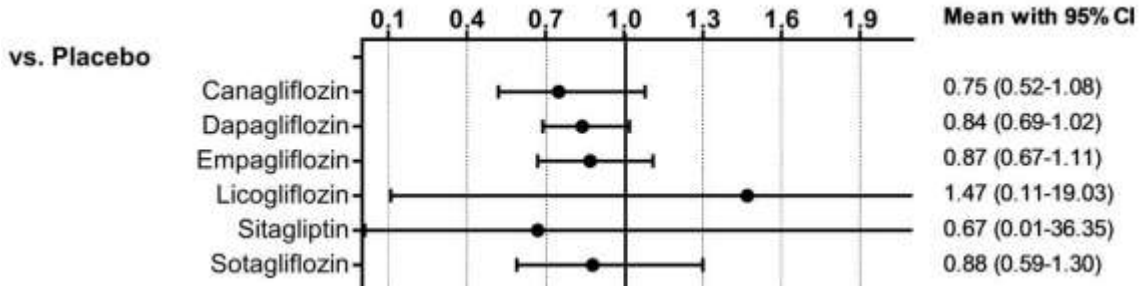


Figura 15. Gráfica de intervalo predictivo de clases individuales de SGLT2i para mortalidad CV

Infarto al miocardio

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo con alguna de las intervenciones en ninguno de los meta-análisis revisados (Duan y colaboradores, Tabla 7 y Odutayo y colaboradores, Figura 16)

[63] Täger T, Frankenstein L, Atar D, Agewall S, Frey N, Grundtvig M, Clark AL, Cleland JGF, Fröhlich H. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. Clin Res Cardiol. 2022 Apr;111(4):428-439.

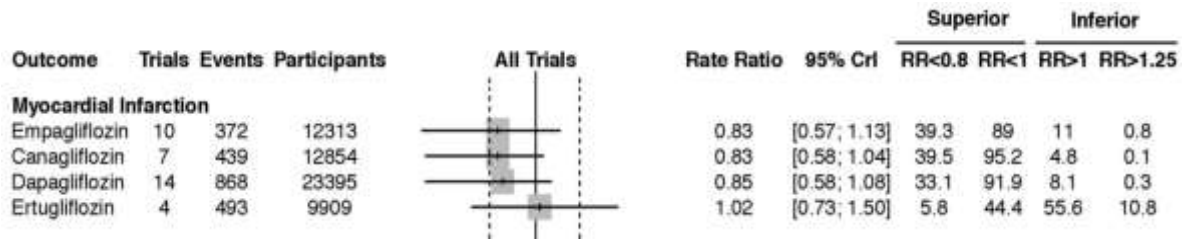


Figura 16. Infarto al miocardio con el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) en comparación con placebo, según un análisis de todos los ensayos (metanálisis de red de efectos aleatorios).

Accidente cerebrovascular

Ninguno de los meta-análisis encontró diferencias significativas respecto al placebo (Odutayo, Figura 17; Zhao, Figura 18 y Duan, Tabla 8).

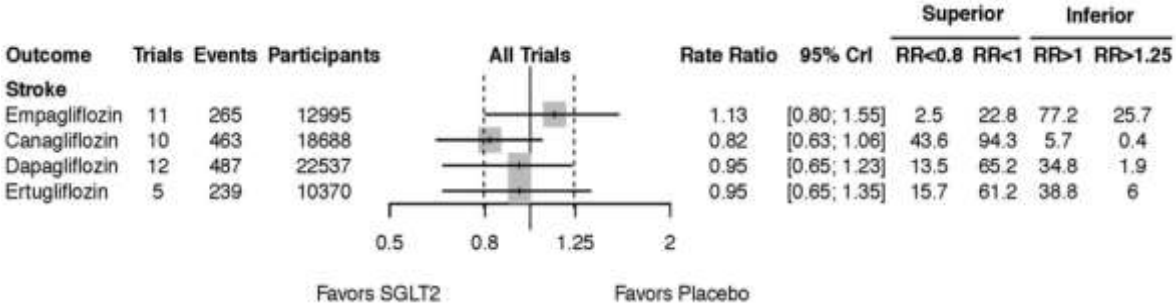


Figura 17. Accidente cerebrovascular con el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) en comparación con placebo, según un análisis de todos los ensayos (metanálisis de red de efectos aleatorios).

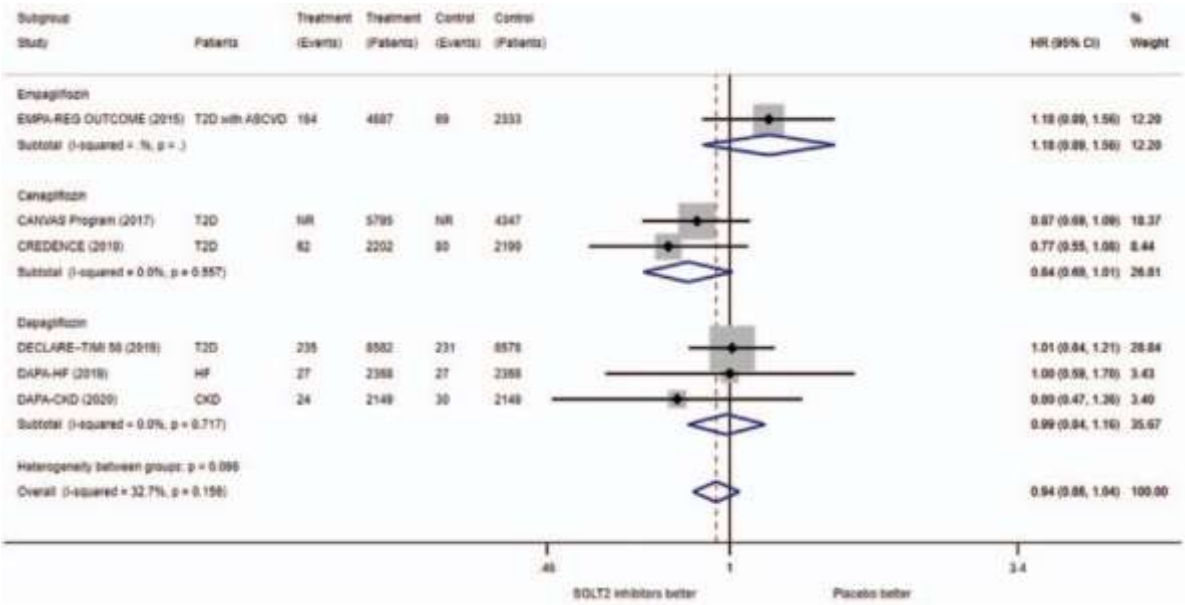


Figura 18. Forest plot adaptado - Metanálisis del efecto de diferentes gliflozinas en el accidente cerebrovascular.

Tabla 6. Resultados de comparación por pares del metanálisis en red sobre muerte cardiovascular.

Albiglutide	0.9 (0.67–1.2)	1.05 (0.78–1.42)	0.98 (0.73–1.3)	**0.67 (0.48–0.93)**	0.99 (0.73–1.34)	0.95 (0.71–1.26)	0.84 (0.62–1.13)	1.05 (0.76–1.47)	0.53 (0.27–1.02)	1.08 (0.84–1.37)	0.95 (0.7–1.29)	1.05 (0.65–1.71)
1.11 (0.84–1.48)	Canagliflozin	1.17 (0.93–1.46)	1.09 (0.88–1.35)	**0.74 (0.57–0.98)**	1.1 (0.87–1.4)	1.05 (0.85–1.3)	0.93 (0.74–1.17)	1.17 (0.89–1.54)	0.59 (0.31–1.1)	**1.2 (1.03–1.4)**	1.06 (0.83–1.35)	1.17 (0.75–1.82)
0.95 (0.7–1.28)	0.85 (0.67–1.08)	Dapagliflozin	0.93 (0.74–1.17)	**0.63 (0.47–0.84)**	0.94 (0.73–1.21)	0.9 (0.71–1.13)	0.8 (0.62–1.02)	1 (0.75–1.33)	**0.5 (0.26–0.94)**	1.02 (0.85–1.22)	0.9 (0.7–1.17)	1 (0.64–1.57)
1.02 (0.77–1.36)	0.92 (0.74–1.14)	1.08 (0.85–1.36)	Dulaglutide	**0.68 (0.52–0.9)**	1.01 (0.8–1.28)	0.97 (0.78–1.2)	0.86 (0.68–1.08)	1.08 (0.82–1.41)	0.54 (0.29–1.01)	1.1 (0.94–1.28)	0.97 (0.77–1.24)	1.08 (0.69–1.67)
1.5 (1.07–2.09)	**1.35 (1.02–1.76)**	**1.58 (1.18–2.11)**	**1.47 (1.12–1.93)**	Empagliflozin	**1.48 (1.11–1.99)**	**1.42 (1.08–1.86)**	1.26 (0.95–1.67)	**1.58 (1.15–2.17)**	0.79 (0.41–1.51)	**1.61 (1.28–2.02)**	**1.43 (1.07–1.91)**	1.58 (0.99–2.53)
1.01 (0.75–1.37)	0.91 (0.72–1.15)	1.06 (0.83–1.37)	0.99 (0.78–1.26)	**0.67 (0.5–0.9)**	Ertugliflozin	0.96 (0.76–1.21)	0.85 (0.66–1.09)	1.06 (0.8–1.42)	0.53 (0.28–1)	1.09 (0.91–1.31)	0.96 (0.74–1.25)	1.07 (0.68–1.67)
1.06 (0.79–1.41)	0.95 (0.77–1.17)	1.11 (0.88–1.4)	1.03 (0.84–1.28)	**0.71 (0.54–0.92)**	1.05 (0.83–1.32)	Exenatide	0.89 (0.71–1.11)	1.11 (0.85–1.46)	0.56 (0.3–1.04)	1.14 (0.98–1.32)	1.01 (0.79–1.27)	1.11 (0.72–1.72)
1.19 (0.88–1.61)	1.07 (0.85–1.35)	1.26 (0.98–1.61)	1.17 (0.93–1.47)	0.8 (0.6–1.06)	1.18 (0.92–1.52)	1.13 (0.9–1.41)	Liraglutide	1.26 (0.95–1.66)	0.63 (0.33–1.18)	**1.28 (1.08–1.52)**	1.13 (0.88–1.46)	1.26 (0.8, 1.97)
0.95 (0.68–1.32)	0.85 (0.65–1.12)	1 (0.75–1.33)	0.93 (0.71–1.22)	**0.63 (0.46–0.87)**	0.94 (0.7–1.25)	0.9 (0.69–1.17)	0.8 (0.6–1.06)	Lixisenatide	**0.5 (0.26–0.96)**	1.02 (0.82–1.28)	0.9 (0.68–1.21)	1 (0.63–1.59)
1.9 (0.96–3.67)	1.7 (0.91–3.21)	**2 (1.06–3.8)**	1.86 (0.99–3.51)	1.27 (0.66–2.44)	1.88 (1–3.56)	1.79 (0.96–3.38)	1.59 (0.85–3.01)	**2 (1.04–3.84)**	Osemaglutide	**2.04 (1.11–3.77)**	1.8 (0.96–3.42)	2 (0.96–4.22)
0.93 (0.73–1.19)	**0.83 (0.72–0.97)**	0.98 (0.82–1.17)	0.91 (0.78–1.06)	**0.62 (0.5–0.78)**	0.92 (0.77–1.1)	0.88 (0.76–1.02)	**0.78 (0.66–0.92)**	0.98 (0.78–1.22)	**0.49 (0.26–0.9)**	Placebo	0.89 (0.73–1.07)	0.98 (0.65–1.48)
1.05 (0.78–1.43)	0.94 (0.74–1.2)	1.11 (0.86–1.43)	1.03 (0.81–1.31)	**0.7 (0.52–0.94)**	1.04 (0.8–1.35)	0.99 (0.78–1.26)	0.88 (0.68–1.13)	1.11 (0.83–1.48)	0.55 (0.29–1.05)	1.13 (0.94–1.36)	Sotagliflozin	1.11 (0.7–1.74)
0.95 (0.59–1.53)	0.85 (0.55–1.33)	1 (0.64–1.56)	0.93 (0.6–1.44)	0.63 (0.4–1.01)	0.94 (0.6–1.47)	0.9 (0.58–1.39)	0.79 (0.51–1.24)	1 (0.63–1.59)	0.5 (0.24–1.04)	1.02 (0.68–1.54)	0.9 (0.58–1.42)	Ssemaglutide

Results are presented as hazard ratios (95% confidence intervals) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance. Osemaglutide = oral semaglutide, Ssemaglutide = subcutaneous semaglutide.

Tabla 7. Resultado s de la comparación por pares del metanálisis en red sobre el infarto de miocardio.

Albiglutide	1.17 (0.91–1.52)	1.19 (0.94–1.5)	1.28 (0.98–1.68)	1.16 (0.86–1.56)	**1.39 (1.06–1.82)**	**1.29 (1.02–1.63)**	1.15 (0.89–1.47)	**1.37 (1.06–1.77)**	1.57 (0.94–2.63)	**1.33 (1.1–1.62)**	0.91 (0.65–1.26)	1.08 (0.72–1.62)
0.85 (0.66–1.1)	Canagliflozin	1.01 (0.82–1.25)	1.09 (0.85–1.4)	0.99 (0.75–1.3)	1.18 (0.92–1.52)	1.1 (0.89–1.36)	0.98 (0.78–1.23)	1.17 (0.92–1.48)	1.34 (0.81–2.22)	1.14 (0.96–1.34)	0.77 (0.56–1.06)	0.92 (0.62–1.36)
0.84 (0.66–1.07)	0.99 (0.8–1.23)	Dapagliflozin	1.08 (0.86–1.36)	0.98 (0.75–1.27)	1.17 (0.92–1.48)	1.09 (0.9–1.31)	0.97 (0.79–1.19)	1.16 (0.93–1.44)	1.32 (0.81–2.18)	1.12 (0.98–1.28)	0.76 (0.56–1.03)	0.91 (0.62–1.33)
0.78 (0.6–1.02)	0.92 (0.71–1.18)	0.93 (0.74–1.17)	Dulaglutide	0.91 (0.68–1.21)	1.08 (0.83–1.41)	1.01 (0.81–1.27)	0.9 (0.7–1.14)	1.07 (0.83–1.38)	1.23 (0.73–2.05)	1.04 (0.86–1.26)	**0.71 (0.51–0.98)**	0.84 (0.56–1.26)
0.86 (0.64–1.16)	1.01 (0.77–1.34)	1.02 (0.79–1.33)	1.1 (0.83–1.48)	Empagliflozin	1.19 (0.89–1.6)	1.12 (0.86–1.44)	0.99 (0.75–1.3)	1.18 (0.89–1.57)	1.36 (0.81–2.3)	1.15 (0.92–1.44)	0.78 (0.55–1.11)	0.93 (0.61–1.41)
0.72 (0.55–0.95)	0.85 (0.66–1.09)	0.86 (0.68–1.08)	0.92 (0.71–1.21)	0.84 (0.62–1.12)	Ertugliflozin	0.93 (0.74–1.18)	0.83 (0.64–1.06)	0.99 (0.77–1.28)	1.14 (0.68–1.9)	0.96 (0.8–1.16)	**0.65 (0.47–0.91)**	0.78 (0.52–1.17)
0.77 (0.61–0.98)	0.91 (0.74–1.12)	0.92 (0.76–1.11)	0.99 (0.79–1.24)	0.9 (0.69–1.16)	1.07 (0.85–1.35)	Exenatide	0.89 (0.72–1.08)	1.06 (0.86–1.31)	1.22 (0.74–1.99)	1.03 (0.91–1.17)	**0.7 (0.52–0.95)**	0.84 (0.57–1.22)
0.87 (0.68–1.12)	1.03 (0.81–1.29)	1.04 (0.84–1.27)	1.12 (0.88–1.43)	1.01 (0.77–1.33)	1.21 (0.94–1.55)	1.13 (0.92–1.38)	Liraglutide	1.2 (0.95–1.51)	1.37 (0.83–2.26)	1.16 (0.99–1.36)	0.79 (0.58–1.08)	0.94 (0.64–1.39)
0.73 (0.56–0.94)	0.86 (0.68–1.08)	0.86 (0.7–1.07)	0.93 (0.72–1.2)	0.84 (0.64–1.12)	1.01 (0.78–1.3)	0.94 (0.76–1.16)	0.84 (0.66–1.05)	Lixisenatide	1.15 (0.69–1.9)	0.97 (0.82–1.15)	**0.66 (0.48–0.91)**	0.79 (0.53–1.16)
0.64 (0.38–1.07)	0.75 (0.45–1.24)	0.76 (0.46–1.24)	0.81 (0.49–1.36)	0.74 (0.44–1.24)	0.88 (0.53–1.47)	0.82 (0.5–1.34)	0.73 (0.44–1.2)	0.87 (0.53–1.45)	Osemaglutide	0.85 (0.53–1.37)	0.58 (0.33–1)	0.69 (0.38–1.24)
0.75 (0.62–0.91)	0.88 (0.75–1.04)	0.89 (0.78–1.02)	0.96 (0.8–1.16)	0.87 (0.7–1.09)	1.04 (0.86–1.26)	0.97 (0.85–1.1)	0.86 (0.73–1.01)	1.03 (0.87–1.22)	1.18 (0.73–1.9)	Placebo	**0.68 (0.52–0.89)**	0.81 (0.57–1.16)
1.1 (0.79–1.54)	1.3 (0.94–1.78)	1.31 (0.97–1.77)	**1.41 (1.02–1.96)**	1.28 (0.9–1.82)	**1.53 (1.1–2.12)**	**1.43 (1.06–1.92)**	1.27 (0.92–1.73)	**1.52 (1.1–2.08)**	1.74 (1–3)	**1.47 (1.12–1.93)**	Sotagliflozin	1.19 (0.76–1.86)
0.92 (0.62–1.39)	1.09 (0.74–1.61)	1.1 (0.75–1.61)	1.18 (0.79–1.77)	1.07 (0.71–1.64)	1.28 (0.86–1.92)	1.2 (0.82–1.75)	1.06 (0.72–1.57)	1.27 (0.86–1.88)	1.46 (0.81–2.64)	1.23 (0.86–1.76)	0.84 (0.54–1.31)	Ssemaglutide

Results are presented as hazard ratios (95% confidence intervals) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance. Osemaglutide = oral semaglutide, Ssemaglutide = subcutaneous semaglutide.

Tabla 8. Resultados de la comparación por pares del metanálisis en red sobre el accidente cerebrovascular.

Albiglutide	0.97 (0.7–1.35)	1.17 (0.85–1.63)	0.88 (0.63–1.24)	1.37 (0.93–2.03)	1.23 (0.85–1.79)	0.99 (0.71–1.38)	1 (0.71–1.4)	1.3 (0.84–2.02)	0.86 (0.39–1.9)	1.16 (0.88–1.52)	0.77 (0.51–1.17)	0.76 (0.44–1.29)
1.03 (0.74–1.43)	Canagliflozin	1.21 (0.93–1.57)	0.91 (0.69–1.2)	1.41 (1–1.98)	1.27 (0.92–1.75)	1.02 (0.78–1.33)	1.03 (0.78–1.35)	1.34 (0.9–1.99)	0.89 (0.41–1.91)	1.2 (0.99–1.44)	0.79 (0.54–1.14)	0.78 (0.47–1.27)
0.85 (0.62–1.18)	0.83 (0.64–1.08)	Dapagliflozin	**0.75 (0.57–0.99)**	1.17 (0.84–1.64)	1.05 (0.77–1.44)	0.84 (0.65–1.1)	0.85 (0.65–1.12)	1.11 (0.75–1.64)	0.73 (0.34–1.58)	0.99 (0.83–1.19)	**0.65 (0.45–0.94)**	0.64 (0.39–1.06)
1.13 (0.8–1.59)	1.1 (0.83–1.46)	**1.33 (1.01–1.75)**	Dulaglutide	**1.55 (1.09–2.2)**	1.39 (1–1.94)	1.12 (0.84–1.49)	1.13 (0.85–1.52)	1.47 (0.98–2.21)	0.97 (0.45–2.12)	**1.32 (1.07–1.62)**	0.87 (0.59–1.27)	0.85 (0.51–1.42)
0.73 (0.49–1.08)	0.71 (0.51–1)	0.86 (0.61–1.2)	**0.64 (0.45–0.92)**	Empagliflozin	0.9 (0.61–1.32)	0.72 (0.51–1.01)	0.73 (0.52–1.03)	0.95 (0.61–1.48)	0.62 (0.28–1.4)	0.85 (0.64–1.13)	**0.56 (0.37–0.85)**	**0.55 (0.32–0.94)**
0.81 (0.56–1.18)	0.79 (0.57–1.09)	0.95 (0.69–1.3)	0.72 (0.51–1)	1.11 (0.76–1.63)	Ertugliflozin	0.8 (0.58–1.11)	0.81 (0.59–1.13)	1.06 (0.69–1.62)	0.7 (0.32–1.54)	0.94 (0.73–1.22)	**0.62 (0.41–0.94)**	0.61 (0.36–1.04)
1.01 (0.73–1.41)	0.98 (0.75–1.29)	1.19 (0.91–1.55)	0.89 (0.67–1.19)	1.39 (0.99–1.95)	1.25 (0.9–1.72)	Exenatide	1.01 (0.77–1.34)	1.32 (0.89–1.96)	0.87 (0.4–1.88)	1.18 (0.97–1.43)	0.78 (0.54–1.13)	0.76 (0.47–1.25)
1 (0.71–1.4)	0.97 (0.74–1.28)	1.17 (0.89–1.54)	0.88 (0.66–1.18)	1.37 (0.97–1.94)	1.23 (0.89–1.7)	0.99 (0.75–1.31)	Liraglutide	1.3 (0.87–1.94)	0.86 (0.4–1.86)	1.16 (0.95–1.42)	0.77 (0.53–1.12)	0.76 (0.46–1.24)
0.77 (0.49–1.19)	0.75 (0.5–1.11)	0.9 (0.61–1.33)	0.68 (0.45–1.02)	1.05 (0.67–1.64)	0.95 (0.62–1.46)	0.76 (0.51–1.13)	0.77 (0.52–1.15)	Lixisenatide	0.66 (0.29–1.51)	0.89 (0.63–1.27)	**0.59 (0.37–0.94)**	0.58 (0.33–1.03)
1.17 (0.53–2.57)	1.13 (0.52–2.43)	1.37 (0.63–2.94)	1.03 (0.47–2.22)	1.6 (0.71–3.54)	1.43 (0.65–3.16)	1.15 (0.53–2.47)	1.17 (0.54–2.51)	1.52 (0.66–3.43)	Osemaglutide	1.35 (0.64–2.84)	0.89 (0.39–2.01)	0.88 (0.37–2.12)
0.86 (0.66–1.13)	0.84 (0.69–1.01)	1.01 (0.84–1.21)	**0.76 (0.62–0.93)**	1.18 (0.89–1.56)	1.06 (0.82–1.37)	0.85 (0.7–1.03)	0.86 (0.7–1.05)	1.12 (0.79–1.59)	0.74 (0.35–1.56)	Placebo	**0.66 (0.48–0.91)**	0.65 (0.41–1.03)
1.3 (0.86–1.96)	1.27 (0.87–1.84)	**1.53 (1.06–2.21)**	1.15 (0.79–1.69)	**1.79 (1.17–2.74)**	**1.61 (1.07–2.41)**	1.29 (0.89–1.87)	1.3 (0.89–1.9)	**1.69 (1.06–2.71)**	1.12 (0.5–2.53)	**1.51 (1.1–2.08)**	Sotagliflozin	0.99 (0.56–1.72)
1.32 (0.78–2.27)	1.29 (0.79–2.11)	1.55 (0.95–2.55)	1.17 (0.71–1.94)	**1.81 (1.06–3.14)**	1.63 (0.96–2.75)	1.31 (0.8–2.15)	1.32 (0.8–2.19)	1.72 (0.97–3.06)	1.14 (0.47–2.74)	1.54 (0.97–2.44)	1.02 (0.58–1.78)	Ssemaglutide

Results are presented as hazard ratios (95% confidence intervals) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance. Osemaglutide = oral semaglutide, Ssemaglutide = subcutaneous semaglutide.

Tabla 9. Resultados de la comparación por pares del metanálisis en red sobre todas las causas de muerte.

Albiglutide	0.9 (0.72–1.13)	0.98 (0.78–1.23)	0.95 (0.76–1.19)	**0.72 (0.55–0.93)**	0.98 (0.77–1.25)	0.91 (0.72–1.13)	0.89 (0.71–1.13)	0.99 (0.76–1.29)	**0.54 (0.32–0.91)**	1.05 (0.87–1.28)	1 (0.78–1.28)	1.11 (0.74–1.65)
1.11 (0.89–1.4)	Canagliflozin	1.09 (0.92–1.29)	1.05 (0.89–1.25)	**0.79 (0.64–0.99)**	1.09 (0.9–1.32)	1.01 (0.85–1.19)	0.99 (0.83–1.19)	1.1 (0.88–1.37)	**0.6 (0.36–0.99)**	**1.17 (1.03–1.32)**	1.11 (0.91–1.36)	1.23 (0.85–1.79)
1.02 (0.81–1.28)	0.92 (0.77–1.09)	Dapagliflozin	0.97 (0.82–1.14)	**0.73 (0.59–0.91)**	1 (0.83–1.21)	0.92 (0.78–1.09)	0.91 (0.76–1.09)	1.01 (0.81–1.26)	**0.55 (0.33–0.91)**	1.08 (0.95–1.21)	1.02 (0.84–1.24)	1.13 (0.78–1.64)
1.05 (0.84–1.32)	0.95 (0.8–1.12)	1.03 (0.87–1.22)	Dulaglutide	**0.75 (0.61–0.94)**	1.03 (0.86–1.25)	0.96 (0.81–1.13)	0.94 (0.79–1.13)	1.04 (0.84–1.3)	**0.57 (0.34–0.94)**	1.11 (0.99–1.25)	1.05 (0.87–1.28)	1.17 (0.81–1.7)
1.4 (1.07–1.82)	**1.26 (1.01–1.57)**	**1.37 (1.1–1.7)**	**1.32 (1.07–1.64)**	Empagliflozin	**1.37 (1.08–1.73)**	**1.27 (1.02–1.57)**	1.25 (0.99–1.57)	**1.38 (1.07–1.79)**	0.75 (0.44–1.27)	**1.47 (1.23–1.76)**	**1.4 (1.1–1.78)**	**1.55 (1.04–2.3)**
1.02 (0.8–1.3)	0.92 (0.76–1.12)	1 (0.83–1.21)	0.97 (0.8–1.17)	**0.73 (0.58–0.92)**	Ertugliflozin	0.92 (0.76–1.12)	0.91 (0.75–1.12)	1.01 (0.8–1.28)	**0.55 (0.33–0.92)**	1.07 (0.93–1.25)	1.02 (0.82–1.27)	1.13 (0.77–1.65)
1.1 (0.88–1.38)	0.99 (0.84–1.18)	1.08 (0.92–1.28)	1.05 (0.89–1.23)	**0.79 (0.64–0.98)**	1.08 (0.9–1.31)	Exenatide	0.99 (0.83–1.18)	1.09 (0.88–1.36)	**0.59 (0.36–0.98)**	**1.16 (1.04–1.3)**	1.1 (0.91–1.34)	1.22 (0.84–1.77)
1.12 (0.88–1.41)	1.01 (0.84–1.21)	1.09 (0.92–1.31)	1.06 (0.89–1.27)	0.8 (0.64–1.01)	1.09 (0.89–1.34)	1.01 (0.85–1.21)	Liraglutide	1.11 (0.88–1.39)	0.6 (0.36–1)	**1.18 (1.03–1.35)**	1.12 (0.91–1.37)	1.24 (0.85–1.81)
1.01 (0.78–1.32)	0.91 (0.73–1.14)	0.99 (0.79–1.23)	0.96 (0.77–1.19)	**0.72 (0.56–0.94)**	0.99 (0.78–1.25)	0.91 (0.74–1.14)	0.9 (0.72–1.14)	Lixisenatide	**0.54 (0.32–0.92)**	1.06 (0.88–1.28)	1.01 (0.79–1.29)	1.12 (0.75–1.66)
1.86 (1.1–3.17)	**1.68 (1.01–2.79)**	**1.82 (1.1–3.03)**	**1.76 (1.06–2.94)**	1.33 (0.79–2.26)	**1.82 (1.09–3.06)**	**1.68 (1.02–2.8)**	1.66 (1–2.79)	**1.84 (1.09–3.13)**	Osemaglutide	**1.96 (1.19–3.21)**	**1.86 (1.11–3.12)**	**2.06 (1.13–3.76)**
0.95 (0.78–1.15)	**0.85 (0.76–0.97)**	0.93 (0.83–1.05)	0.9 (0.8–1.01)	**0.68 (0.57–0.82)**	0.93 (0.8–1.08)	**0.86 (0.77–0.96)**	0.85 (0.74–0.97)	0.94 (0.78–1.13)	**0.51 (0.31–0.84)**	Placebo	0.95 (0.81–1.11)	1.05 (0.74–1.5)
1 (0.78–1.28)	0.9 (0.74–1.1)	0.98 (0.8–1.19)	0.95 (0.78–1.15)	**0.72 (0.56–0.91)**	0.98 (0.79–1.21)	0.91 (0.75–1.1)	0.89 (0.73–1.1)	0.99 (0.78–1.26)	**0.54 (0.32–0.9)**	1.05 (0.9–1.23)	Sotagliflozin	1.11 (0.75–1.63)
0.9 (0.6–1.35)	0.81 (0.56–1.18)	0.88 (0.61–1.28)	0.86 (0.59–1.24)	**0.65 (0.43–0.96)**	0.89 (0.6–1.3)	0.82 (0.56–1.18)	0.81 (0.55–1.18)	0.89 (0.6–1.33)	**0.49 (0.27–0.89)**	0.95 (0.67–1.35)	0.9 (0.61–1.33)	Ssemaglutide

Results are presented as hazard ratios (95% confidence intervals) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance. Osemaglutide = oral semaglutide, = Ssemaglutide = subcutaneous semaglutide.

Mortalidad por cualquier causa

Los resultados obtenidos de las revisiones sistemáticas son diferentes. Los resultados en pacientes diabéticos evaluados en el metaanálisis en red de Duan y colaboradores (7 ECAs, 2021), se resumen en la tabla 9. Se encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de Canagliglozina (HR 0.85, 95%IC 0.76 a 0.97) y Empagliflozina (HR 0.68, 95%IC 0.57 a 0.82), sin embargo, no se observaron resultados estadísticamente significativos para Dapagliflozina (HR 0.93, 95%IC 0.83 a 1.05). Por otro lado, el estudio de Odutayo y colaboradores (40 ECAs, 82450 pacientes) solo encontró resultados favorables para Empagliflozina (Figura 19).

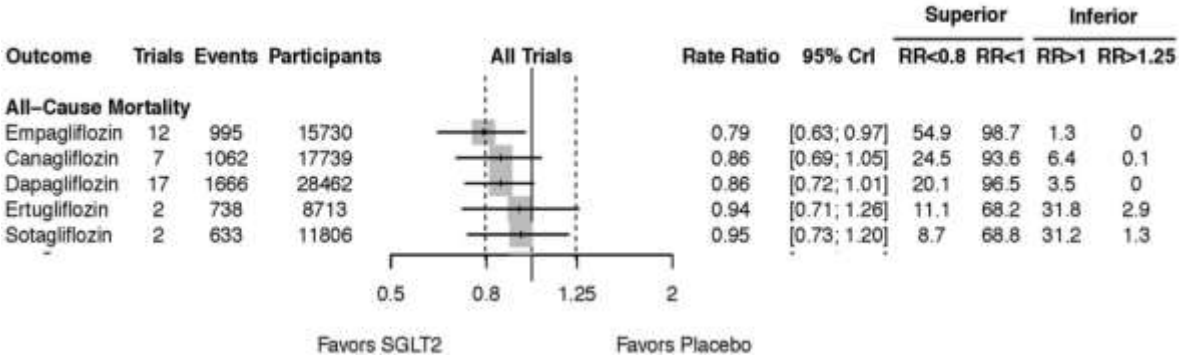


Figura 19. Mortalidad en pacientes diabéticos con el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) en comparación con placebo, según un análisis de todos los ensayos (metanálisis de red de efectos aleatorios)

Finalmente, según el análisis de sensibilidad realizado en la revisión sistemática de Tager colaboradores (2022)[64] de 13 ECAs que incluyeron 8051 pacientes con Falla cardíaca y diabetes mellitus tipo 2, se encontró que, en comparación con el placebo, la dapagliflozina mejoró la supervivencia. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre los SGLT2i individuales. Los gráficos de intervalo respectivos se muestran en la Figura 20.

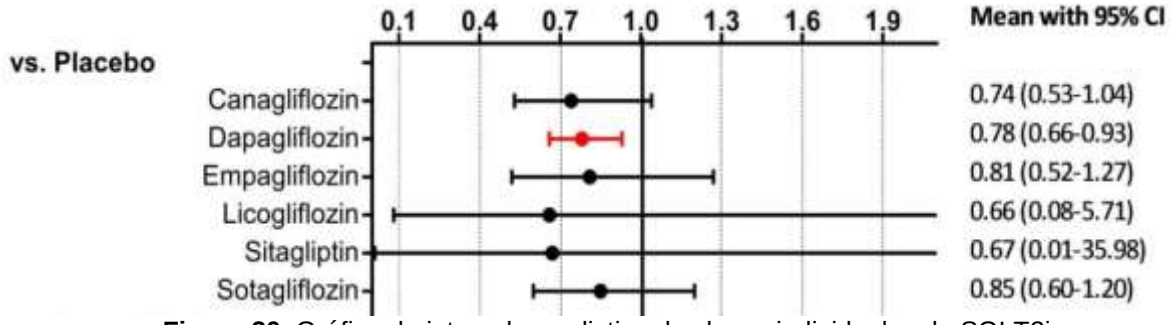


Figura 20. Gráfica de intervalo predictivo de clases individuales de SGLT2i para mortalidad CV

Cambios en la Hemoglobina glicosilada

[64] Täger T, Frankenstein L, Atar D, Agewall S, Frey N, Grundtvig M, Clark AL, Cleland JGF, Fröhlich H. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. Clin Res Cardiol. 2022 Apr;111(4):428-439.

Tsapas y colaboradores (2020) realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar los beneficios y los daños de los medicamentos para reducir la glucosa. Los autores evaluaron el cambio en el nivel de hemoglobina glicosilada (A1c) cuando los agentes se usaron como monoterapia en pacientes sin tratamiento previo (95 ensayos; 26 331 pacientes) o como complemento de la terapia basada en metformina (302 ensayos; 231 335 pacientes y encontraron que todos los tratamientos redujeron el nivel de hemoglobina A1c en comparación con el placebo (Figura 21).

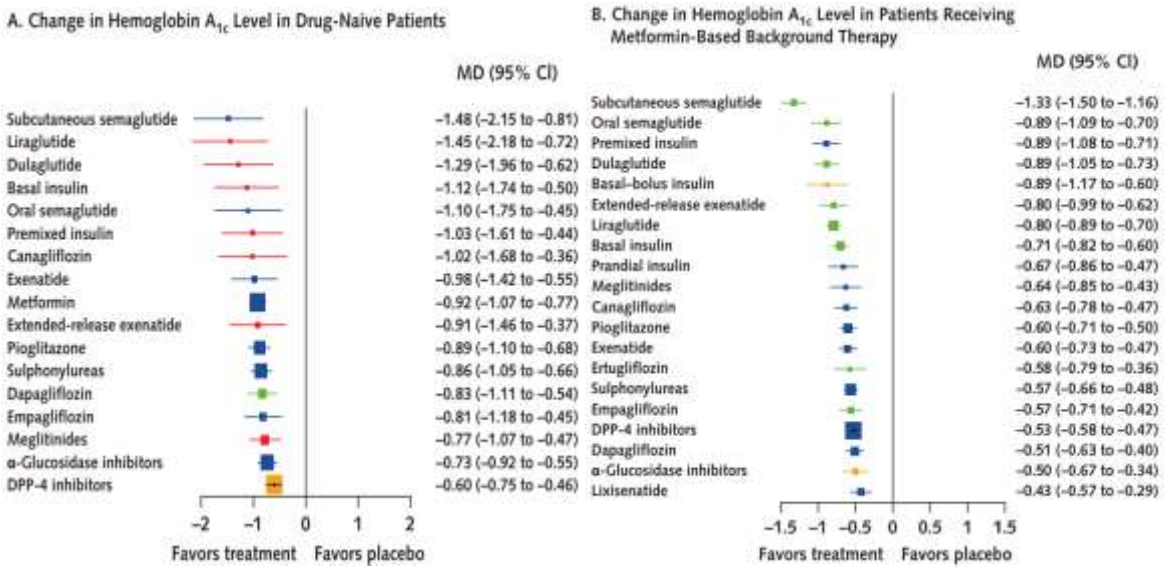


Figura 21. Cambios en los niveles de hemoglobina glicosilada según terapia para reducir niveles de glucosa.

Por otro lado, Lautsch y colaboradores (2021), realizaron un metanálisis de red bayesiana para comparar la eficacia de los agentes antihiperglicemiantes orales adicionales dobles y únicos en pacientes adultos (de 18 años a más) no controlados (Hb1Ac > 7.0%) con metformina. Los desenlaces de interés se centraron en la eficacia e incluyeron el cambio medio desde el inicio en la hemoglobina A1c (HbA1c), el peso, la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica y el logro del objetivo de HbA1c <7 % a las 24–26 semanas bajo un modelo de efectos fijos y aleatorios con simulaciones de cadena de Markov Monte Carlo. En lo referente a la reducción de Hb1Ac, los resultados fueron similares a los reportados en el metanálisis anterior para Canagliflozina 100mg, Empagliflozina 25 mg y Dapagliflozina 10 mg (Figura 22-24).

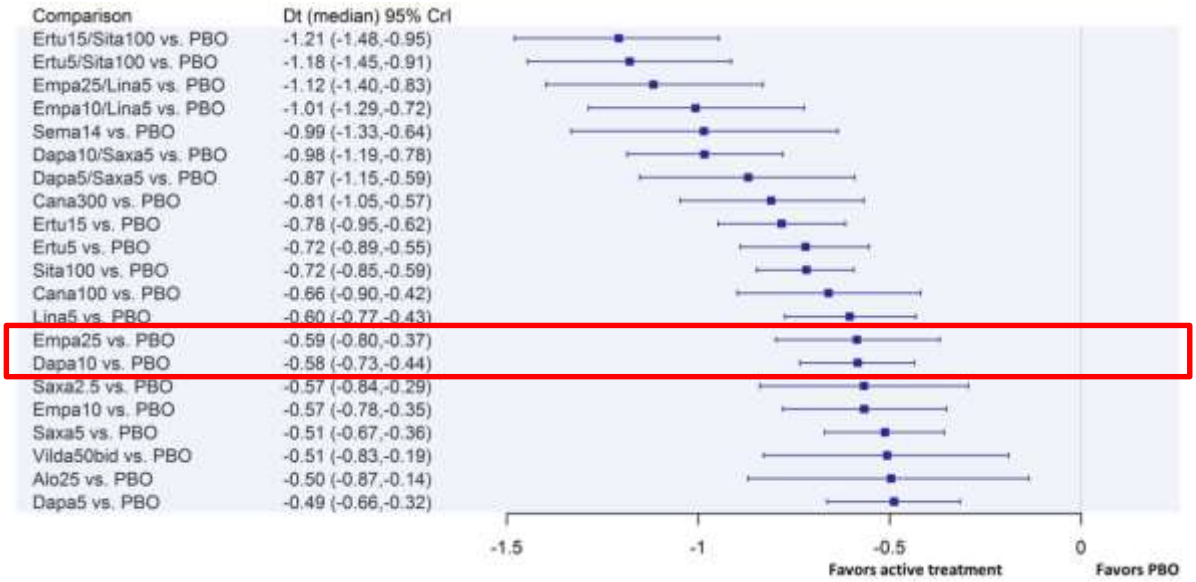


Figura 22. Forest plot para la diferencia media de HbA1c desde el inicio (%; efectos aleatorios) en los resultados de eficacia en los grupos de tratamiento activo versus placebo.

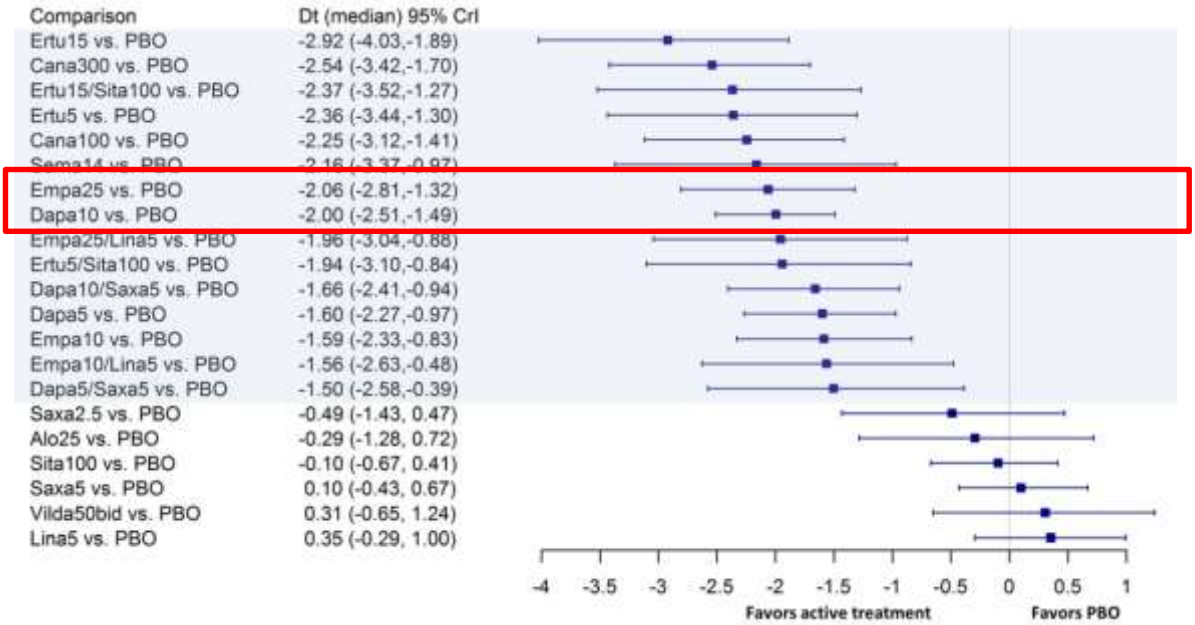


Figura 23. Forest plot para la diferencia media de peso desde el inicio (%; efectos aleatorios) en los resultados de eficacia en los grupos de tratamiento activo versus placebo.

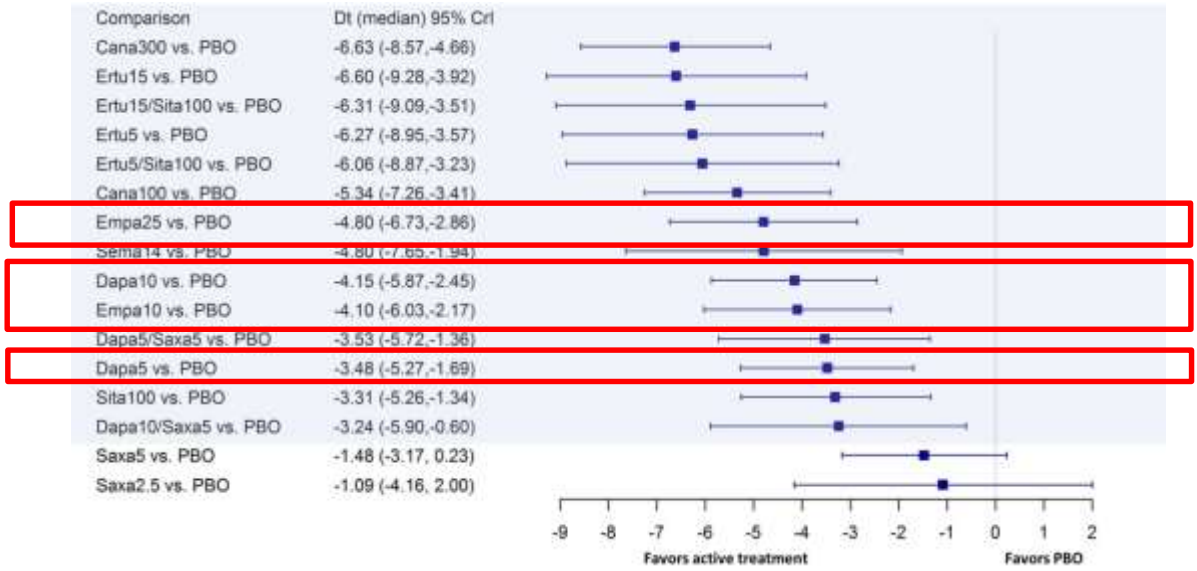


Figura 24. Diferencia media de presión arterial sistólica desde el inicio (%; efectos fijos) en los resultados de eficacia en los grupos de tratamiento activo versus placebo.

5.3 Ensayos Clínicos Controlados

Posterior a la publicación de los meta-análisis presentados no se encontraron estudios que comparasen dapagliflozina o empagliflozina respecto a desenlaces cardiovasculares.

Los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia desde el punto de vista de eventos cardiovasculares de los inhibidores del receptor SGLT2 en diabetes mellitus asociada a enfermedad cardiovascular se resumen en las Tablas 11, 12 y 13. Los medicamentos no fueron comparados con una combinación de comparador activa (uso de una segunda línea de tratamiento), sino contra placebo. De los medicamentos evaluados, Dapaglifozina (DAPA-HF, DECLARE-TIMI 58) no demostró diferencias estadísticas significativas en los resultados fuertes de muerte cardiovascular o eventos adversos cardiovasculares mayores en la población diabética con falla cardíaca y con factores riesgo de o con enfermedad aterosclerótica. Por otro lado, respecto al medicamento empagliflozina (EMPEROR REDUCED, EMPA-REG OUTCOME), no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los resultados fuertes de muerte por todas las causas o muerte cardiovascular en pacientes con falla cardiaca, sin embargo, se encontró diferencia estadísticamente significativa para 3-point MACE (resultado compuesto de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, HR: 0.86 IC 05%, 0.74 - 0.99), no obstante, al momento de evaluar estos resultados en el estudio de Fitchett y col (2019) [65], esta diferencia solo se mantuvo en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular estimado más bajo y no en pacientes con riesgo intermedio, alto o muy alto, en los cuales la diferencia estadística fue no significativa.

[65] Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. Circulation. 2019 Mar 12;139(11):1384-1395.

Tabla 10. Resumen de los estudios que evaluaron Empagliflozin y Dapagliflozin

Record	Trial*	NCT number	Year	Active treatment	Comparator	Centers (*n*)	Patients (*n*)	Patients with HF (*n*, %)	Duration (weeks)	FU in patients with HF (py)
Butler , Fitchett	EMPA-REG-OUT-COME	NCT01131676	2016–2019	Empagliflozin	Placebo	590	7020	706 (10.1)	164	1835.6
Carbone	CANA-HF	NCT02920918	2019	Canagliflozin	Sitagliptin	1	36	36 (100)	12	8.3
de Boer	Licogliflozin vs. empagliflozin vs. placebo	NCT03152552	2020	Licogliflozin	Empagliflozin, Placebo	55	124 [b]	124 (100)	12 [b]	28.6[†]
Jensen	EMPIRE-HF	NCT03198585	2020	Empagliflozin	Placebo	2	190	190 (100)	12	43.8
Kato	DECLARE	NCT01730534	2019	Dapagliflozin	Placebo	882	17,160	1987 (11.6)	218.4	8345.4
Kosiborod	1. Moderate KD	1. NCT00663260	2014	Dapagliflozin	Placebo	111	252	19 (7.5)	52	19
	2. Add-on to sulfony-lurea	2. NCT00680745	2011			84	592	13 (2.2)	48	12
	3. Add-on to insulin	3. NCT00673231	2012			126	808	18 (14.3)	48	16.6
	4. High CV risk	4. NCT01031680	2015			141	922	118 (12.8)	52 §	922
	5. High CV risk	5. NCT01042977	2014			173	964	152 (15.8)	52 §	964
Lee	SUGAR-DM-HF	NCT0348509	2020	Empagliflozin	Placebo	15	105	105 (100)	36	72.7
McMurray Petrie	DAPA-HF	NCT03036124	2019	Dapagliflozin	Placebo	417	4744	4744 (100)	78.8	7195.1
Nassif	DEFINE-HF	NCT 02653482	2019	Dapagliflozin	Placebo	26	263	263 (100)	12	60.7
Packer , Anker	EMPEROR-Reduced	NCT03057977	2020	Empagliflozin	Placebo	520	3730	3730 (100)	69	4973.3
Perkovic	CREDENCE	NCT02065791	2019	Canagliflozin	Placebo	690	4397	652 (14.8)	136	1708.2
Radholm	CANVAS Program	NCT01032629 and NCT01989754	2018	Canagliflozin	Placebo	667	10,142	1461 (14.4)	188.2	5282.1
Santos-Gallego	EMPA-TROPISM	NCT 03485222	2020	Empagliflozin	Placebo	1	84	84	26	42
Singh	REFORM	NCT02397421	2020	Dapagliflozin	Placebo	1	56	56	52	56
Boehringer Ingelheim	EMPERIAL-Reduced	NCT03448419	2020	Empagliflozin	Placebo	109	312	312	12	72
Boehringer Ingelheim	EMPERIAL-Pre-served	NCT03448406	2020	Empagliflozin	Placebo	108	315	315	12	72.7

Tabla 11. Características de los estudios generales incluidos en las GPC que evaluaron pacientes diabéticos con o sin enfermedad cardiovascular.

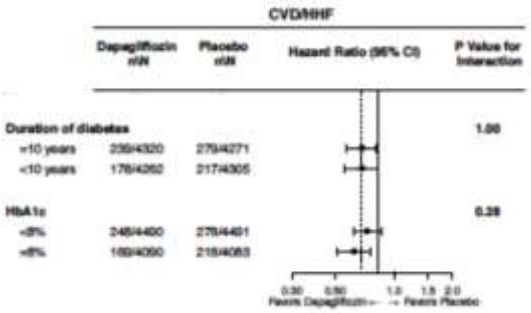
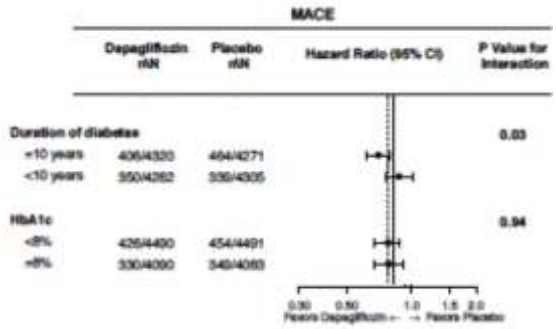
Estudio	**DAPA-HF**	**DECLARE-TIMI 58**	**EMPEROR-REDUCED**	**EMPA-REG OUTCOME**	**CANVAS**	**CREDENCE**
Autor y año	McMurray et al. 2019 Docherty et al 2020 (Sub)	Wiviott et al. 2019	Packer et al. 2020 /Anker et al 2020 (Sub)	Zinman et al. 2015	Neal et al. 2017	Perkovic et al. / Mahaffey et al 2019
guia	EUROPEA, ADA	KDIGO, ADA, EUROPEA	ADA	KDIGO, EUROPEA, ADA	KDIGO, ADA, EUROPEA	KDIGO, ADA
Número de Trial - Sponsor	NCT03036124 - AstraZeneca	NCT01730534 - AstraZeneca	NCT03057977- Boehringer Ingelheim and Eli Lilly	NCT01131676 - Boehringer Ingelheim	NCT01032629 - Janssen Research & Development, LLC	NCT02065791- Janssen Research & Development, LLC
Intervención	Dapagliflozina 10 mg	Dapagliflozina 10 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 10 a 25 mg	Canagliflozina 100 a 300 mg	Canagliflozina 100mg
Edad (Media ± DS)	I: 66.2 ± 11.0 vs C: 66.5 ± 10.8	I: 63.9 ± 11.0 vs C: 64.0 ± 6.8	I: 67.2±10.8 vs C: 66.5±11.2	I: 63.1 ± 8.6 vs C: 63.2 ± 8.8	I: 62.5 ± 8.1 vs C: 62.3 ± 7.9	I: 62.9 ± 9.2 vs C: 63.2 ± 9.2
N° Pacientes total	I: 2373 vs C: 2371	I: 8582 vs C: 8578	I: 1863 vs C: 1867	I: 4687 vs C: 2333	I: 5795 vs C: 4347	I: 2202 vs C: 2199
tfge	63.4±19.4 **TFG<60 [n(%)]** I: 962/2372 vs C: 964/2371	Criterio: TFGe ≥ 60mL/min/1,73m2 **Media TFGe** = 85.2mL/min/1,73m2 **TFG<60:** I: 606 vs C: 659 **TFG≥60 y <90:** I: 3838 vs C: 3894 **TFG≥90:** I: 4137 vs C: 4024	Criterio: No amerita **Media TFGe:** I: 61.8±21.7vs C: 62.2±21.5 **TFG<60:** I: 893 vs C: 906 **TFG≥60:** I: 969 vs C: 960	Criterio: TFGe ≥ 30mL/min/1,73m2 **Media TFGe** = I: 74.2 ± 21.6 vs C: 73.8 ± 21.1 **TFG<60:** I: 1212 vs C: 607 **TFG≥60 y <90:** I: 2425 vs C: 1238 **TFG≥90:** I: 1050 vs C: 488	Criterio: TFGe ≥ 30mL/min/1,73m2 **Media TFGe** = I: **76.7±20.3** vs C: **76.2±20.8** **TFG<60:** NR **TFG≥60 y <90:** NR **TFG≥90:** NR	Criterio: TFGe ≥ 30 y <90 mL/min/1,73m2 y albuminuria (relación albúmina:creatinina en orina de >300 a 5000 mg/g. **Media TFGe** = I: **56.3±18.2** vs C: **56.0±18.3** **TFG<60:** I: 1297 vs C: 1297 **TFG≥60 y <90:** I: 905 vs C: 904

Otros antihiperglicemiantes:						
Biguanida	I: 504 (50.8) vs C: 512 (51.7)	I: 7020 (81.8) vs C: 7048 (82.2)	I: 444 (47.9) vs C: 418 (45.0)	I: 3459 (73.8) vs C: 1734 (74.3)	I: 4447 (76.7) vs C: 3378(77.7)	I: 1276 (57.9) vs C: 662(57.7)
Sulfonilurea	I: 228 (23.0) vs C: 210 (21.2)	I: 3615 (42.1) vs C: 3707 (43.2)	I: 211 (22.8) vs C: 191 (20.6)	I: 2014 (43) vs C: 992 (42.5)	I: 2528 (43.6) vs C: 1833 (42.2)	I: 612 (27.8) vs C: 337(29.8)
Inhibidor de DPP-4	I: 161 (16.2) vs C: 149 (15.1)	I: 1418 (16.5) vs C: 1470 (17.1)	I: 132 (14.2) vs C: 120 (12.9)	I: 529 (11.3) vs C: 267 (11.4)	I: 697 (12.0) vs C: 564(13.0)	I: 378 (17.2) vs C: 211(17.0)
Agonista GLP1R	I: 11 (1.1) vs C: 10 (1.0)	I: 397 (4.6) vs C: 353 (4.1)	I: 13 (1.4) vs C: 6 (0.6)	I: 126 (2.7) vs C: 70 (3.0)	I: 222 (3.8) vs C: 185(4.3)	I: 89 (4.0) vs C: 49(4.3)
Insulina	I: 274 (27.6) vs C: 266 (26.9)	I: 3567 (41.6) vs C: 3446 (40.2)	I: 224 (24.2) vs C: 248 (26.7)	I: 2252 (48.0) vs C: 1135 (48.6)	I: 2890 (49.9) vs C: 2205(50.7)	I: 1452(65.9) vs C: 681(65.1)
Desenlace evaluado	El resultado primario fue un compuesto de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares. Un episodio de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fue una hospitalización no planificada o una visita urgente que resultó en una terapia intravenosa para la insuficiencia cardíaca.	El resultado de seguridad primario fue MACE (definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico). Los dos resultados principales de eficacia fueron MACE y una combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca.	El resultado primario fue un compuesto de muerte cardiovascular adjudicada u hospitalización por falla cardíaca (tiempo transcurrido hasta el primer evento). El primer resultado secundario fue la ocurrencia de todas las hospitalizaciones adjudicadas por insuficiencia cardíaca, incluidos los eventos iniciales y recurrentes. El segundo resultado secundario fue la tasa de disminución de la TFG estimada durante el tratamiento doble ciego.	El resultado primario fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal (excluyendo infarto de miocardio silencioso) o accidente cerebrovascular no fatal. El resultado secundario clave fue una combinación del resultado primario más la hospitalización por angina inestable	El resultado primario fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal.	El resultado primario fue un compuesto de enf. renal en etapa terminal (diálisis durante al menos 30 días, trasplante de riñón o una TFG estimada de <15 ml por minuto por 1,73 m2 sostenida durante al menos 30 días según la evaluación del laboratorio central), la duplicación de la nivel de creatinina sérica desde el inicio (promedio de la aleatorización y el valor previo a la aleatorización) mantenido durante al menos 30 días según la evaluación del laboratorio central, o muerte por enfermedad renal o cardiovascular.

Tabla 12. Características de los estudios de Dapaglifozina

Estudio	DAPA-HF	DECLARE-TIMI 58
historia de ecv/fc	Fracción de eyección ≤ 40% y NYHA II, III o IV. NT-proBNP ≥ 600 pg/mL (o ≥400 pg si habían sido hospitalizados por falla cardíaca dentro de los 12 meses anteriores. Los pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular en la electrocardiografía inicial debían tener un nivel de NT-proBNP ≥ 900 pg/mL, independientemente de su historial de hospitalización por insuficiencia cardíaca.	Los pacientes elegibles tenían **múltiples factores de riesgo de ASCVD (edad≥ 55 varones, ≥ 60 mujeres sumado a: dislipidemia, hipertensión o uso de tabaco)** o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (definida como enfermedad cardíaca isquémica clínicamente evidente, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica).
Historia de dm	2139 pacientes con DM [I: 1075 vs C: 1064] I: 993 (41.8) vs C: 990 (41.8) (con DM) I: 82 vs C: 74 (con nuevo Diag. DM)	Todos los pacientes tenían diabetes tipo 2 o un nivel de Hemoglobina glicosilada de al menos 6,5%
HbA1c% (media)	**EN POBLACIÓN DM: 7.4±1.5** **EN POBLACIÓN DM +METFORMIN: 7.5±1.7**	**8.3** **USO DE METFORMINA: 81.8% (I) vs 82.2% (C)**
Resultados		
MUERTE POR TODAS LAS CAUSAS	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=4744):** I: 7.9/100py vs C: 9.5/100py, **HR: 0.83 (0.71–0.97)** **EN POBLACIÓN DIABÉTICA (n=2139):** I: 9.1/100py vs C: 11.7/100py, **HR: 0.78 (0.63–0.97)** **EN POBLACIÓN DIABÉTICA Y TTO CON METFORMINA (n=1020):** I: 6.8/100py vs C: 11/100py, **HR: 0.61 (0.43–0.87)**	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=17160):** I: 15.1/100py vs C: 16.4/100py, **HR: 0.93 (0.82-1.04)** **EN POBLACIÓN EN RIESGO (n=10186):** I: 230/5108 vs C: 243/5078, **HR: 0.94 (0.78–1.12)** **EN POBLACIÓN ASCV (n=6974):** I: 299/3474 vs C: 327/3500, **HR: 0.92 (0.79–1.08)**
MUERTE CARDIOVASCULAR	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=4744):**	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=17160):**

	I: 6.5/100py vs C: 7.9/100py, **HR: 0.82 (0.69–0.98)** **EN POBLACIÓN DIABÉTICA (n=2139):** I: 7.7/100py vs C: 9.7/100py, **HR: 0.79 (0.63–1.01)**	I: 245 (2.9%) vs C: 249 (2.9%), **HR: 0.98 (0.82-1.17)** **EN POBLACIÓN EN RIESGO (n=10186):** I: 92/5108 vs C: 86/5078, **HR: 1.06 (0.79–1.42)** **EN POBLACIÓN ASCV (n=6974):** I: 153/3474 vs C: 163/3500, **HR: 0.94 (0.76–1.18)**
HOSPITALIZACIÓN POR FALLA CARDÍACA	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=4744):** I: 6.9/100py vs C: 9.8/100py, **HR: 0.70 (0.59–0.83)** **EN POBLACIÓN DIABÉTICA (n=2139):** I: 9.3/100py vs C: 12.2/100py, **HR: 0.76 (0.61–0.95)** **EN POBLACIÓN DIABÉTICA Y TTO CON METFORMINA (n=1020):** I: 7.5/100py vs C: 10.7/100py, **HR: 0.70 (0.49–0.99)**	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=17160):** I: 212 (2.5%) vs C: 286 (3.3%), **HR: 0.73 (0.61−0.88)** **EN POBLACIÓN EN RIESGO (n=10186):** I: 61/5108 vs C: 94/5078, **HR: 0.64 (0.46–0.88)** **EN POBLACIÓN ASCV (n=6974):** I: 151/3474 vs C: 192/3500, **HR: 0.78 (0.63–0.97)**
OUTCOME COMPUESTO 1: HFC + MCV	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=4744):** I: 16.3/100py vs C: 21.6/100py, **HR: 0.75 (0.65–0.88)** **EN POBLACIÓN DIABÉTICA (n=2139):** I: 21/100py vs C: 27.3/100py, **HR: 0.77 (0.63–0.94)** **EN POBLACIÓN DIABÉTICA Y TTO CON METFORMINA (n=1020):** I: 16.4/100py vs C: 24/100py, **HR: 0.68 (0.50–0.92)**	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=17160):** I: 12.2/100py vs C: 14.7/100py, **HR: 0.83 (0.73–0.95)** **EN POBLACIÓN EN RIESGO (n=10186):** I: 145/5108 vs C: 171/5078, **HR: 0.84 (0.67–1.04)** **EN POBLACIÓN ASCV (n=6974):** I: 272/3474 vs C: 325/3500, **HR: 0.83 (0.71–0.98)**

outcome: mace	-	**MUERTE CVD+HOSPITALIZACIÓN FC**  **MACE en población total** I: 8,8 % vs C: 9,4 %, HR 0,93; IC del 95 %, 0,84 a 1,03; P = 0,17 ***MACE en pacientes con ASCV establecida:*** **<u>I: 13,9% vs C: 15,3 %; HR 0,90; IC del 95 %, 0,79 a 1,02</u>** ***MACE en pacientes con múltiples factores de riesgo:*** **<u>I: 5,3 % vs C: 5,2 %, HR 1,01; IC del 95 %, 0,86 a 1,20; P=0,25</u>** 

* I = Grupo de intervención, C= grupo control.

Tabla 13. Características de los estudios de Empagliflozina

Estudio	EMPEROR-REDUCED	EMPA-REG OUTCOME
historia de ecv/fc	Fracción de eyección ≤ 40% y NYHA II, III o IV. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamientos adecuados para la insuficiencia cardíaca.	Todos los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida: infarto al miocardio, angina o ACV mayor a 2 meses previos al enrolamiento, evidencia de enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial coronaria oclusiva
Historia de dm	1856 pacientes con DM [I: 927 vs C: 929]	Todos los pacientes tenían diabetes (≥ 7,0 % y no más del 10,0 %.)
HbA1c% (media)	**EN POBLACIÓN DM: 7.4±1.6** **USO DE METFORMINA: 47.9% (I) vs 45%(C)**	8.07 ± 0.85 **USO DE METFORMINA: 73.8% (I) vs 74.3% (C)**
Resultados		
MUERTE POR TODAS LAS CAUSAS	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=3730):** I: 10.1/100py vs C: 10.7/100py, **HR: 0.92 (0.77 - 1.10)**	**EN POBLACIÓN (n=17160):** I: 19.4/100py vs C: 28.6/100py, **HR: 0.68 (0.57-0.82)**
MUERTE CARDIOVASCULAR	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=3730):** I: 7.55/100py vs C: 8.13/100py, **HR: 0.92 (0.75 - 1.12)** **EN POBLACIÓN DIABÉTICA (n=1856):** I: 8.42/100py vs C: 9.06/100py, **HR: 0.92 (0.71 - 1.20)**	**EN POBLACIÓN (n=17160):** I: 12.4/100py vs C: 20.2/100py, **HR: 0.62 (0.49-0.77)** **EN POBLACIÓN CON METFORMINA (n=6974):** I: 118/3459 vs C: 84/1734, **HR: 0.71 (0.54, 0.94)**
HOSPITALIZACIÓN POR FALLA CARDÍACA	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=3730):** I: 10.75/100py vs C: 15.55/100py, **HR: 0.69 (0.59 - 0.81)** **EN POBLACIÓN DIABÉTICA (n=1856):** I: 12.36/100py vs C: 18.62/100py, **HR: 0.67 (0.54 - 0.83)**	**EN POBLACIÓN (n=17160):** I: 9.4/100py vs C: 14.5/100py, **HR: 0.65 (0.50-0.85)**
OUTCOME COMPUESTO 1: HFC + MCV	**EN POBLACIÓN GENERAL (n=3730):** I: 15.77/100py vs C: 21/100py, **HR: 0.75 (0.65 - 0.86)** **EN POBLACIÓN DIABÉTICA (n=1856):** I: 17.66/100py vs C: 24.55/100py, **HR: 0.72 (0.60 - 0.87)**	**NO REFIERE**
mace	**No se reportan resultados**	**Muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal**

5.4. Estudios observacionales

Estudio REWARD (2022)[66]

El estudio REWARD fue un estudio de cohortes multicéntrico, posterior a la autorización, prospectivo, abierto, no intervencionista y del mundo real que inscribió a 511 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tomaban medicamentos antidiabéticos. Estos pacientes comenzaron con dapagliflozina y fueron seguidos durante 1 año para evaluar los cambios en sus resultados clínicos y de laboratorio.

La HbA1c media disminuyó significativamente de 8,5 ± 1,6 % al inicio a 7,6 ± 1,3 % después de 12 meses (valor de p <0,001), con un cambio absoluto de 0,9 %. De la población del estudio, el 41,6 % de los pacientes alcanzó un nivel de HbA1c inferior al 7 % (53 mmol/mol). La presión sistólica mejoró (cambio medio = −1,9 mm Hg, pvalor = 0,003), sin embargo, no se observó ningún cambio en la presión diastólica. Tanto el peso corporal como el IMC se redujeron significativamente en 0,7 kg y 0.2 kg/m2 respectivamente (valor de p <0,001). No se reportaron resultados de outcomes fuertes como muerte o MACE.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

6.1 Sumarios

La información referente a los eventos adversos se resume en la Tabla 11.

Tabla 14. Eventos adversos reportados para dapaglifozina y empaglifozina.

DAPAGLIFLOZINA	EMPAGLIFLOZINA
Common Renal: Urinary tract infectious disease (4.3% to 5.7%) Reproductive: Female genital infection (6.9% to 8.4%) Respiratory: Nasopharyngitis (6.3% to 6.6%)	Common Renal: Increased frequency of urination (3.2% to 3.4%), Urinary tract infectious disease (7.6% to 9.3% (all patients); 15.1% to 15.7% (75 years and older) Reproductive: Female genital infection (5.4% to 6.4%)
Serious Cardiovascular: Hypotension Endocrine metabolic: Diabetic ketoacidosis (0.3%), Hypoglycemia Immunologic: Hypersensitivity reaction (Severe) (0.3%) Renal: Acute injury of kidney, Pyelonephritis, Sepsis due to urinary tract infection Reproductive: Fournier's gangrene, Genital infection (4.8% to 5.7%).	Serious Endocrine metabolic: Diabetic ketoacidosis, Hypoglycemia (Monotherapy 0.4%; combination therapy, 1.2% to 41.3%; severe, up to 0.5%) Renal: Acute injury of kidney, Pyelonephritis, Sepsis due to urinary tract infection Reproductive: Necrotizing fasciitis, Perineum

[66] Hassoun et al. Real-World Assessment of Efficacy and Safety Parameters for Dapagliflozin in Management of Type 2 Diabetes Mellitus: REWARD Study. Dubai Diabetes Endocrinol J 2022;28:25–34

6.2 Meta-análisis

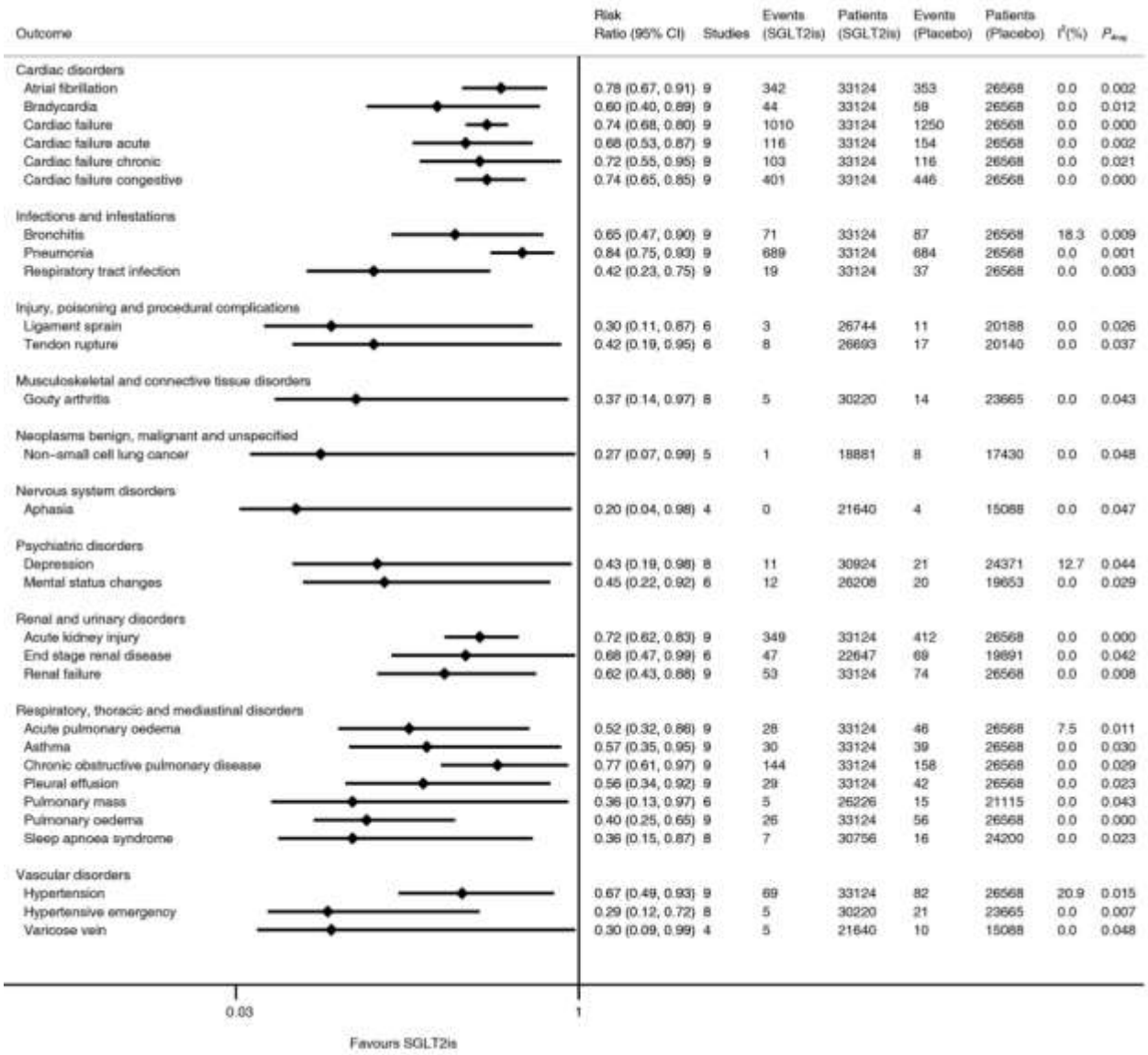
Se seleccionó el meta-análisis de Qiu y colaboradores (2021)[67] que evaluó la seguridad de los inhibidores SGLT2 respecto a placebo.

EL estudio de Qiu y colaboradores evaluó nueve ensayos con un total de 33124 sujetos en el grupo SGLT2i y 26 568 sujetos en el grupo placebo, y todos los estudios incluidos tenían bajo riesgo de sesgo. Como se muestra en la Figura 18, en comparación con el placebo, los inhibidores de SGLT2 se asociaron significativamente con menores riesgos de 29 tipos de eventos adversos graves (es decir, fibrilación auricular [RR 0,78], bradicardia [RR 0,60], insuficiencia cardíaca [RR 0,74], insuficiencia cardíaca aguda [RR 0,68], insuficiencia cardíaca crónica [RR 0,72], insuficiencia cardíaca congestiva [RR 0,74], bronquitis [RR 0,65], neumonía [RR 0,84], infección del tracto respiratorio [RR 0,42], esguince de ligamentos [RR 0,30], rotura de tendón [RR 0,42], artritis gotosa [RR 0,37], cáncer de pulmón de células no pequeñas [RR 0,27], afasia [RR 0,20], depresión [RR 0,43], cambios en el estado mental [RR 0,45], lesión renal aguda [RR 0,72], enfermedad renal terminal [RR 0,68], insuficiencia renal [RR 0,62], edema pulmonar agudo [RR 0,52], asma [RR 0,57], enfermedad pulmonar obstructiva crónica [RR 0,77], derrame pleural [RR 0,56], masa pulmonar [RR 0,36], edema pulmonar [RR 0,40], síndrome de apnea del sueño [RR 0,36], hipertensión [RR 0,67], emergencia hipertensiva [RR 0,29] y varices [RR 0,30]).

Los límites inferiores de los IC del 95 % de los RR oscilaron entre 0,04 y 0,75, mientras que los límites superiores oscilaron entre 0,65 y 0,99. Los valores de p para el efecto del fármaco oscilaron entre <0,001 y 0,048. Los 29 tipos de eventos adversos graves anteriores involucraron 10 areas: 1) trastornos cardíacos, 2) infecciones e infestaciones, 3) lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos, 4) trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo, 5) neoplasias benignas, malignos y no especificados, 6) trastornos del sistema nervioso, 7) trastornos psiquiátricos, 8) trastornos renales y urinarios, 9) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, y 10) trastornos vasculares (Figura 22).

Por el contrario, los inhibidores de SGLT2 versus placebo no se asociaron significativamente con la aparición de los otros 716 tipos de EA graves en las 10 categorías anteriores y tampoco se asoció significativamente con la aparición de 264 tipos de EA graves en los otras categorías.

[67] Qiu, M., Zhao, L. M., & Zhan, Z. L. (2021). Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With SGLT2is: A Meta-Analysis Involving Nine Large Randomized Trials. Frontiers in endocrinology, 12, 743807. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.743807



Outcome	Risk Ratio (95% CI)	Studies	Events (SGLT2is)	Patients (SGLT2is)	Events (Placebo)	Patients (Placebo)	I^2(%)	P_{drug}
Cardiac disorders								
Atrial fibrillation	0.78 (0.67, 0.91)	9	342	33124	353	26568	0.0	0.002
Bradycardia	0.60 (0.40, 0.89)	9	44	33124	58	26568	0.0	0.012
Cardiac failure	0.74 (0.68, 0.80)	9	1010	33124	1250	26568	0.0	0.000
Cardiac failure acute	0.68 (0.53, 0.87)	9	116	33124	154	26568	0.0	0.002
Cardiac failure chronic	0.72 (0.55, 0.95)	9	103	33124	116	26568	0.0	0.021
Cardiac failure congestive	0.74 (0.65, 0.85)	9	401	33124	446	26568	0.0	0.000
Infections and infestations								
Bronchitis	0.65 (0.47, 0.90)	9	71	33124	87	26568	18.3	0.009
Pneumonia	0.84 (0.75, 0.93)	9	689	33124	684	26568	0.0	0.001
Respiratory tract infection	0.42 (0.23, 0.75)	9	19	33124	37	26568	0.0	0.003
Injury, poisoning and procedural complications								
Ligament sprain	0.30 (0.11, 0.87)	6	3	26744	11	20188	0.0	0.026
Tendon rupture	0.42 (0.19, 0.95)	6	8	26693	17	20140	0.0	0.037
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Gouty arthritis	0.37 (0.14, 0.97)	8	5	30220	14	23665	0.0	0.043
Neoplasms benign, malignant and unspecified								
Non-small cell lung cancer	0.27 (0.07, 0.99)	5	1	18881	8	17430	0.0	0.048
Nervous system disorders								
Aphasia	0.20 (0.04, 0.98)	4	0	21640	4	15088	0.0	0.047
Psychiatric disorders								
Depression	0.43 (0.19, 0.98)	8	11	30924	21	24371	12.7	0.044
Mental status changes	0.45 (0.22, 0.92)	6	12	26208	20	19653	0.0	0.029
Renal and urinary disorders								
Acute kidney injury	0.72 (0.62, 0.83)	9	349	33124	412	26568	0.0	0.000
End stage renal disease	0.68 (0.47, 0.99)	6	47	22647	69	19891	0.0	0.042
Renal failure	0.62 (0.43, 0.88)	9	53	33124	74	26568	0.0	0.008
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Acute pulmonary oedema	0.52 (0.32, 0.86)	9	28	33124	46	26568	7.5	0.011
Asthma	0.57 (0.35, 0.95)	9	30	33124	39	26568	0.0	0.030
Chronic obstructive pulmonary disease	0.77 (0.61, 0.97)	9	144	33124	158	26568	0.0	0.029
Pleural effusion	0.56 (0.34, 0.92)	9	29	33124	42	26568	0.0	0.023
Pulmonary mass	0.36 (0.13, 0.97)	6	5	26226	15	21115	0.0	0.043
Pulmonary oedema	0.40 (0.25, 0.65)	9	26	33124	56	26568	0.0	0.000
Sleep apnoea syndrome	0.36 (0.15, 0.87)	8	7	30756	16	24200	0.0	0.023
Vascular disorders								
Hypertension	0.67 (0.49, 0.93)	9	69	33124	82	26568	20.9	0.015
Hypertensive emergency	0.29 (0.12, 0.72)	8	5	30220	21	23665	0.0	0.007
Varicose vein	0.30 (0.09, 0.99)	4	5	21640	10	15088	0.0	0.048

Figura 22. Metanálisis de SGLT2is y 29 tipos de eventos adversos graves. SGLT2is, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; IC: intervalo de confianza; pdrug, p para el efecto del fármaco.

She y Wu (2018)[68] realizaron un meta-análisis que incluyó un total de 19 ECA con 7704 participantes. En comparación con el placebo, la dapagliflozina no aumentó el riesgo de hipoglucemia [OR = 1,14, IC del 95 % (0,95, 1,36), P = 0,17] ni de hipotensión [OR = 1,43, IC del 95 % (0,94, 2,17), P = 0,10] , pero aumentó significativamente la incidencia de eventos adversos renales [OR = 1,57, IC del 95 % (1,17, 2,09), P = 0,002, principalmente a dosis de 10 mg/día, Figura 23], infección del tracto genital [OR = 3,65, IC del 95 % (2,93, 4,56), P < 0,00001 en cualquier dosis, Figura 24] e infección del tracto urinario [OR = 1,36, IC del 95% (1,15, 1,61), P = 0,0004] a dosis de 5 mg o más (Figura 25).

[68] She, L.L. and Wu, H.Y. (2018) Meta-Analysis on Safety of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Yangtze Medicine, 2, 129-145.

Study or Subgroup	Dapagliflozin Events	Dapagliflozin Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.3.1 2.5 mg						
Bailey CJ 2013	6	137	2	137	2.6%	3.09 [0.61, 15.59]
Bailey CJ 2015	3	65	0	75	0.6%	8.46 [0.43, 166.83]
Schumm-Draeger PM 2015	5	100	4	101	5.0%	1.28 [0.33, 4.90]
Strojek K 2011	1	154	2	146	2.7%	0.47 [0.04, 5.25]
Wilding JP 2013	2	202	3	197	4.0%	0.65 [0.11, 3.91]
Subtotal (95% CI)		**658**		**656**	**14.9%**	**1.55 [0.73, 3.29]**
Total events	17		11			
Heterogeneity: Chi² = 3.87, df = 4 (P = 0.42); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)						
1.3.2 5 mg						
Bailey CJ 2013	4	137	2	137	2.6%	2.03 [0.37, 11.27]
Ji L 2014	1	128	2	132	2.6%	0.51 [0.05, 5.71]
Kaku K 2014	2	86	3	87	3.9%	0.67 [0.11, 4.09]
Rosenstock J 2012	2	141	1	139	1.3%	1.99 [0.18, 22.15]
Schumm-Draeger PM 2015	3	100	4	101	5.1%	0.75 [0.16, 3.44]
Strojek K 2011	1	145	2	146	2.6%	0.50 [0.04, 5.58]
Wilding JP 2013	6	212	3	197	4.0%	1.88 [0.46, 7.64]
Subtotal (95% CI)		**949**		**939**	**22.2%**	**1.11 [0.57, 2.15]**
Total events	19		17			
Heterogeneity: Chi² = 2.62, df = 6 (P = 0.85); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.30 (P = 0.77)						
1.3.3 10 mg						
Bailey CJ 2013	2	135	2	137	2.6%	1.02 [0.14, 7.31]
Bailey CJ 2015	3	70	0	75	0.6%	7.83 [0.40, 154.35]
Bolinder J 2014	3	91	1	91	1.3%	3.07 [0.31, 30.06]
Cefalu WT 2015	55	455	31	459	36.2%	1.90 [1.20, 3.01]
Ji L 2014	3	133	2	132	2.6%	1.50 [0.25, 9.13]
Kaku K 2014	4	88	3	87	3.8%	1.33 [0.29, 6.14]
Matthaei S 2015	2	109	0	109	0.7%	5.09 [0.24, 107.33]
Rosenstock J 2012	2	140	1	139	1.3%	2.00 [0.18, 22.31]
Schumm-Draeger PM 2015	3	99	4	101	5.1%	0.76 [0.17, 3.48]
Strojek K 2011	0	151	2	146	3.4%	0.19 [0.01, 4.01]
Weber MA 2016	3	225	1	224	1.3%	3.01 [0.31, 29.19]
Wilding JP 2013	4	196	3	197	3.9%	1.35 [0.30, 6.10]
Subtotal (95% CI)		**1892**		**1897**	**62.9%**	**1.73 [1.21, 2.47]**
Total events	84		50			
Heterogeneity: Chi² = 5.77, df = 11 (P = 0.89); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.02 (P = 0.003)						
Total (95% CI)		**3499**		**3492**	**100.0%**	**1.57 [1.17, 2.09]**
Total events	120		78			
Heterogeneity: Chi² = 13.54, df = 23 (P = 0.94); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.04 (P = 0.002)						
Test for subgroup diffferences: Chi² = 1.36. df = 2 (P = 0.51). I² = 0%						

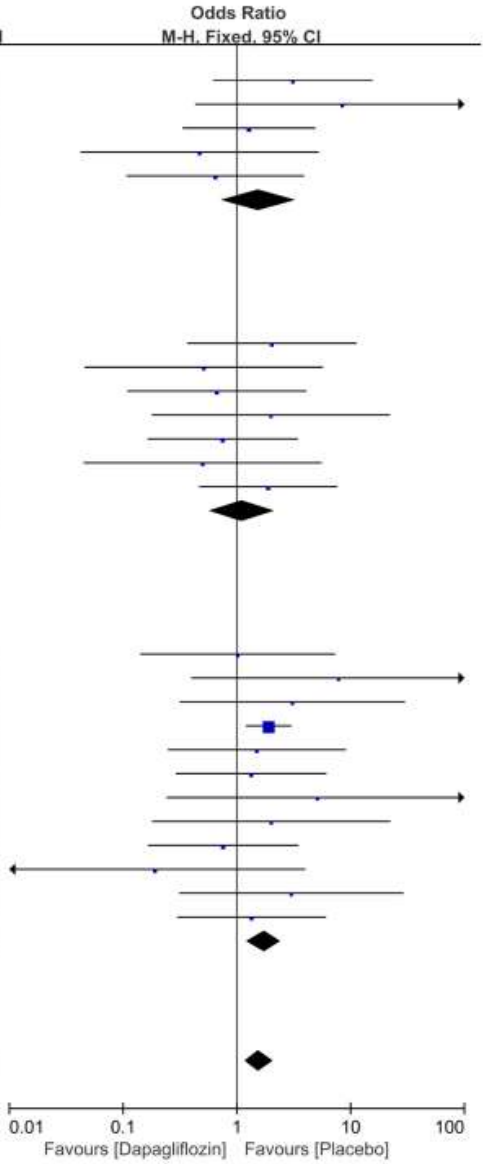


Figura 23. Comparación de dapagliflozina versus placebo para eventos adversos renales en pacientes con DM2 en diferentes subgrupos de dosis.

Study or Subgroup	Dapagliflozin Events	Dapagliflozin Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.4.1 2.5 mg						
Bailey CJ 2010	11	137	7	137	6.7%	1.62 [0.61, 4.31]
Bailey CJ 2012	5	74	2	68	2.0%	2.39 [0.45, 12.76]
Bailey CJ 2013	16	137	7	137	6.4%	2.46 [0.98, 6.17]
Bailey CJ 2015	7	65	1	75	0.9%	8.93 [1.07, 74.65]
Ferrannini E 2010(1)	5	65	1	75	0.9%	6.17 [0.70, 54.22]
Ferrannini E 2010(2)	6	67	1	75	0.9%	7.28 [0.85, 62.11]
Kaku K 2013	1	56	0	54	0.5%	2.95 [0.12, 73.91]
List JF 2009	2	59	0	54	0.5%	4.74 [0.22, 100.96]
Schumm-Draeger PM 2015	0	100	1	101	1.5%	0.33 [0.01, 8.28]
Strojek K 2011	6	154	1	146	1.0%	5.88 [0.70, 49.43]
Wilding JP 2013	13	202	5	197	4.9%	2.64 [0.92, 7.55]
Subtotal (95% CI)		**1116**		**1119**	**26.3%**	**2.84 [1.81, 4.44]**
Total events	72		26			
Heterogeneity: Chi² = 6.03, df = 10 (P = 0.81); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.57 (P < 0.00001)						
1.4.2 5 mg						
Bailey CJ 2010	18	137	7	137	6.3%	2.81 [1.13, 6.96]
Bailey CJ 2012	2	68	2	68	2.0%	1.00 [0.14, 7.31]
Bailey CJ 2013	20	137	7	137	6.2%	3.17 [1.30, 7.78]
Bailey CJ 2015	6	64	1	75	0.9%	7.66 [0.90, 65.37]
Ferrannini E 2010(1)	5	64	1	75	0.9%	6.27 [0.71, 55.15]
Ferrannini E 2010(2)	3	68	1	75	0.9%	3.42 [0.35, 33.64]
Ji L 2014	4	128	1	132	1.0%	4.23 [0.47, 38.33]
Kaku K 2013	1	58	0	54	0.5%	2.84 [0.11, 71.31]
Kaku K 2014	1	86	1	87	1.0%	1.01 [0.06, 16.44]
List JF 2009	1	58	0	54	0.5%	2.84 [0.11, 71.31]
Rosenstock J 2012	21	141	5	139	4.5%	4.69 [1.72, 12.82]
Schumm-Draeger PM 2015	5	100	1	101	1.0%	5.26 [0.60, 45.88]
Strojek K 2011	9	145	1	146	1.0%	9.60 [1.20, 76.75]
Wilding JP 2013	21	212	5	197	4.9%	4.22 [1.56, 11.43]
Subtotal (95% CI)		**1466**		**1477**	**31.6%**	**3.77 [2.55, 5.57]**
Total events	117		33			
Heterogeneity: Chi² = 4.91, df = 13 (P = 0.98); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 6.65 (P < 0.00001)						
1.4.3 10 mg						
Bailey CJ 2010	12	135	7	137	6.6%	1.81 [0.69, 4.75]
Bailey CJ 2013	17	135	7	137	6.3%	2.68 [1.07, 6.68]
Bailey CJ 2015	11	70	1	75	0.8%	13.80 [1.73, 109.94]
Bolinder J 2012	3	91	0	91	0.5%	7.24 [0.37, 142.14]
Bolinder J 2014	2	91	1	91	1.0%	2.02 [0.18, 22.71]
Cefalu WT 2015	28	455	4	459	3.9%	7.46 [2.59, 21.44]
Ferrannini E 2010(1)	9	70	1	75	0.9%	10.92 [1.35, 88.59]
Ferrannini E 2010(2)	2	76	1	75	1.0%	2.00 [0.18, 22.54]
Ji L 2014	6	133	1	132	1.0%	6.19 [0.73, 52.13]
Kaku K 2014	2	88	1	87	1.0%	2.00 [0.18, 22.47]
List JF 2009	1	47	0	54	0.5%	3.52 [0.14, 88.39]
Matthaei S 2015	6	109	0	109	0.5%	13.75 [0.77, 247.22]
Rosenstock J 2012	18	140	5	139	4.5%	3.95 [1.42, 10.97]
Schumm-Draeger PM 2015	3	99	1	101	1.0%	3.13 [0.32, 30.57]
Strojek K 2011	10	151	1	146	1.0%	10.28 [1.30, 81.39]
Weber MA 2016	6	225	4	224	4.1%	1.51 [0.42, 5.41]
Wilding JP 2009	0	24	1	23	1.6%	0.31 [0.01, 7.91]
Wilding JP 2013	21	196	5	197	4.6%	4.61 [1.70, 12.48]
Subtotal (95% CI)		**2335**		**2352**	**40.8%**	**3.98 [2.83, 5.61]**
Total events	157		41			
Heterogeneity: Chi² = 14.42, df = 17 (P = 0.64); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 7.89 (P < 0.00001)						
1.4.5 20 mg						
List JF 2009	4	59	0	54	0.5%	8.84 [0.46, 168.11]
Wilding JP 2009	5	24	1	23	0.8%	5.79 [0.62, 54.01]
Subtotal (95% CI)		**83**		**77**	**1.3%**	**6.93 [1.17, 40.97]**
Total events	9		1			
Heterogeneity: Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.82); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.13 (P = 0.03)						
Total (95% CI)		**5000**		**5025**	**100.0%**	**3.65 [2.93, 4.56]**
Total events	355		101			
Heterogeneity: Chi² = 27.13, df = 44 (P = 0.98); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 11.48 (P < 0.00001)						
Test for subgroup diffferences: Chi² = 1.99, df = 3 (P = 0.58), I² = 0%						

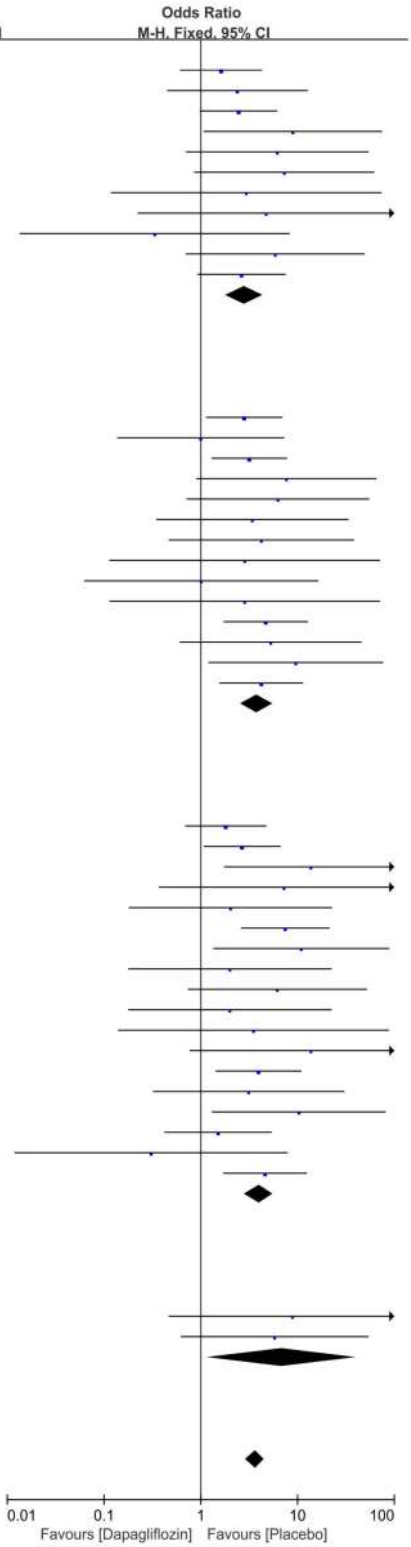


Figura 24. Comparación de dapagliflozina versus placebo para infecciones del tracto genital en pacientes con DM2 en diferentes subgrupos de dosis

Study or Subgroup	Dapagliflozin Events	Dapagliflozin Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.5.1 1 mg						
Bailey CJ 2012	3	72	1	68	0.4%	2.91 [0.30, 28.71]
Kaku K 2013	1	59	1	54	0.4%	0.91 [0.06, 14.98]
Subtotal (95% CI)		**131**		**122**	**0.9%**	**1.89 [0.34, 10.49]**
Total events	4		2			
Heterogeneity: Chi² = 0.40, df = 1 (P = 0.53); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.47)						
1.5.2 2.5 mg						
Bailey CJ 2010	6	137	11	137	4.5%	0.52 [0.19, 1.46]
Bailey CJ 2012	1	74	1	68	0.4%	0.92 [0.06, 14.97]
Bailey CJ 2013	11	137	11	137	4.4%	1.00 [0.42, 2.39]
Bailey CJ 2015	4	65	3	75	1.1%	1.57 [0.34, 7.31]
Ferrannini E 2010(1)	3	65	3	75	1.1%	1.16 [0.23, 5.96]
Ferrannini E 2010(2)	5	67	3	75	1.1%	1.94 [0.44, 8.43]
Kaku K 2013	0	56	1	54	0.7%	0.32 [0.01, 7.92]
List JF 2009	3	59	3	54	1.3%	0.91 [0.18, 4.72]
Schumm-Draeger PM 2015	2	100	3	101	1.3%	0.67 [0.11, 4.08]
Strojek K 2011	6	154	9	146	3.8%	0.62 [0.21, 1.78]
Wilding JP 2013	16	202	10	197	4.0%	1.61 [0.71, 3.64]
Subtotal (95% CI)		**1116**		**1119**	**23.8%**	**0.99 [0.68, 1.44]**
Total events	57		58			
Heterogeneity: Chi² = 5.47, df = 10 (P = 0.86); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.95)						
1.5.3 5 mg						
Bailey CJ 2010	10	137	11	137	4.4%	0.90 [0.37, 2.20]
Bailey CJ 2012	2	68	1	68	0.4%	2.03 [0.18, 22.93]
Bailey CJ 2013	12	137	11	137	4.3%	1.10 [0.47, 2.58]
Bailey CJ 2015	8	64	3	75	1.0%	3.43 [0.87, 13.52]
Ferrannini E 2010(1)	8	64	3	75	1.0%	3.43 [0.87, 13.52]
Ferrannini E 2010(2)	8	68	3	75	1.1%	3.20 [0.81, 12.60]
Ji L 2014	5	128	4	132	1.6%	1.30 [0.34, 4.96]
Kaku K 2013	1	58	1	54	0.4%	0.93 [0.06, 15.24]
Kaku K 2014	0	86	2	87	1.1%	0.20 [0.01, 4.18]
List JF 2009	5	58	3	54	1.2%	1.60 [0.36, 7.06]
Rosenstock J 2012	11	141	7	139	2.8%	1.60 [0.60, 4.24]
Schumm-Draeger PM 2015	5	100	3	101	1.2%	1.72 [0.40, 7.40]
Strojek K 2011	10	145	9	146	3.6%	1.13 [0.44, 2.86]
Wilding JP 2013	23	212	10	197	4.0%	2.28 [1.05, 4.91]
Subtotal (95% CI)		**1466**		**1477**	**28.3%**	**1.58 [1.16, 2.15]**
Total events	108		71			
Heterogeneity: Chi² = 9.10, df = 13 (P = 0.77); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.90 (P = 0.004)						
1.5.4 10 mg						
Bailey CJ 2010	11	135	11	137	4.3%	1.02 [0.42, 2.43]
Bailey CJ 2013	18	135	11	137	4.1%	1.76 [0.80, 3.89]
Bailey CJ 2015	6	70	3	75	1.1%	2.25 [0.54, 9.37]
Bolinder J 2012	6	91	2	91	0.8%	3.14 [0.62, 15.99]
Bolinder J 2014	6	91	7	91	2.8%	0.85 [0.27, 2.63]
Cefalu WT 2015	27	455	27	459	10.9%	1.01 [0.58, 1.75]
Ferrannini E 2010(1)	4	70	3	75	1.2%	1.45 [0.31, 6.74]
Ferrannini E 2010(2)	5	76	3	75	1.2%	1.69 [0.39, 7.34]
Ji L 2014	7	133	4	132	1.6%	1.78 [0.51, 6.22]
Kaku K 2013	2	52	1	54	0.4%	2.12 [0.19, 24.11]
Kaku K 2014	2	88	2	87	0.8%	0.99 [0.14, 7.18]
List JF 2009	5	47	3	54	1.1%	2.02 [0.46, 8.97]
Matthaei S 2015	7	109	7	109	2.8%	1.00 [0.34, 2.95]
Rosenstock J 2012	12	140	7	139	2.8%	1.77 [0.67, 4.63]
Schumm-Draeger PM 2015	3	99	3	101	1.2%	1.02 [0.20, 5.18]
Strojek K 2011	8	151	9	146	3.7%	0.85 [0.32, 2.27]
Weber MA 2016	4	225	2	224	0.8%	2.01 [0.36, 11.08]
Wilding JP 2013	20	196	10	197	3.9%	2.13 [0.97, 4.67]
Subtotal (95% CI)		**2363**		**2383**	**45.7%**	**1.37 [1.07, 1.76]**
Total events	153		115			
Heterogeneity: Chi² = 7.94, df = 17 (P = 0.97); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.48 (P = 0.01)						
1.5.5 20 mg						
List JF 2009	7	59	3	54	1.2%	2.29 [0.56, 9.34]
Wilding JP 2009	1	24	0	23	0.2%	3.00 [0.12, 77.47]
Subtotal (95% CI)		**83**		**77**	**1.4%**	**2.39 [0.66, 8.69]**
Total events	8		3			
Heterogeneity: Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.88); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.33 (P = 0.18)						
Total (95% CI)		**5159**		**5178**	**100.0%**	**1.36 [1.15, 1.61]**
Total events	330		249			
Heterogeneity: Chi² = 27.15, df = 46 (P = 0.99); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.54 (P = 0.0004)						
Test for subgroup diffferences: Chi² = 4.58, df = 4 (P = 0.33), I² = 12.7%						

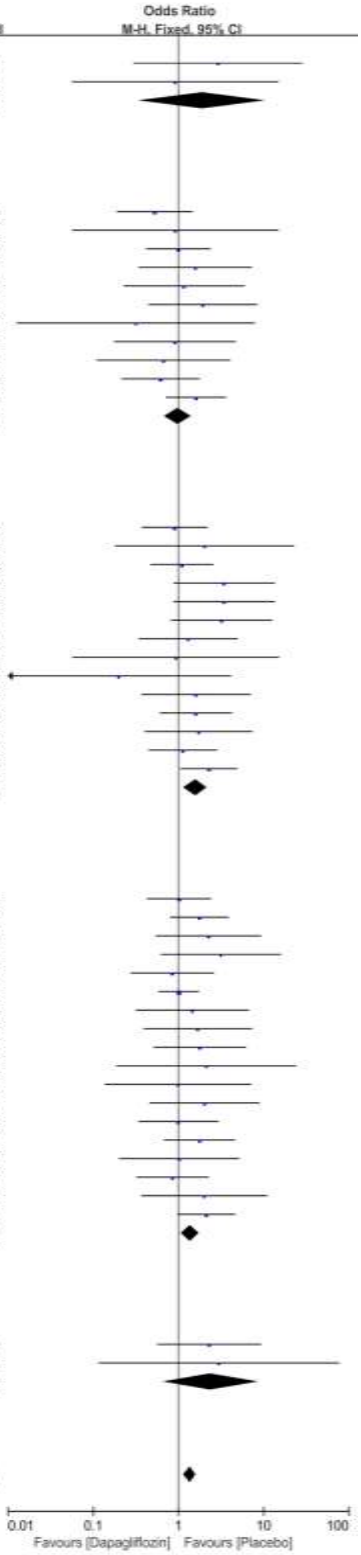


Figura 25. Comparación de dapagliflozina versus placebo para infecciones del tracto urinario en pacientes con DM2 en diferentes subgrupos de dosis.

Para el caso de la empagliflozina, Zhan y colaboradores (2018) no encontraron diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemia e infecciones del tracto urinario entre empagliflozina y el grupo placebo. Se reveló una reducción significativa del riesgo de hiperglucemia en el grupo empagliflozina frente a placebo (cociente de riesgos: 0,34, intervalo de confianza del 95 %: 0,23–0,49, p < 0,00001), excepto en pacientes con tratamiento de base con insulina. Sin embargo, se observó un mayor riesgo de infección genital en empagliflozina frente a placebo (cociente de riesgos: 2,59, intervalo de confianza del 95 %: 1,80–3,71, p < 0,00001), Figura 26.

Safety outcome of EMPA on type 2 diabetes mellitus.

Subgroup	No. of study	No. of participants	Relative risk (95% CI)	heterogeneity	Difference across
Urinary tract infection					
EMPA 10 mg	15	4699	1.14 (0.94, 1.37)	P=.73, I^2=0%	
EMPA 25 mg	15	5124	0.97 (0.81, 1.17)	P=.92, I^2=0%	P=.24
Genital tract infection					
EMPA 10 mg	15	4701	2.61 (1.66, 4.09)	P=.29, I^2=15%	
EMPA 25 mg	15	5443	2.49 (1.64, 3.78)	P=.32, I^2=13%	P=.88
Hyperglycemia					
EMPA 10 mg	12	3610	0.32 (0.22, 0.47)	P=.09, I^2=39%	
EMPA 25 mg	12	4217	0.36 (0.23, 0.56)	P=.005, I^2=59%	P=.72
Hypoglycemia					
EMPA 10 mg	14	4535	0.99 (0.86, 1.13)	P=.62, I^2=0%	
EMPA 25 mg	14	5041	1.03 (0.92, 1.17)	P=.97, I^2=0%	P=.64

EMPA = empagliflozin, No = number, RR = relative risk, 95% CI = 95% confidence interval.

Figura 26. Resultado de seguridad de empagliflozina en diabetes mellitus tipo 2.

6.3 Ensayos Clínicos Controlados

No se encontraron ensayos clínicos que evaluasen la seguridad de las tecnologías a evaluar posterior a la publicación del meta-análisis.

6.4 Estudios observacionales

Estudio REWARD (2022)[69], aproximadamente el 83,6% de los eventos adversos fueron leves. Se informaron un total de 90 episodios de hipoglucemia; ninguno fue severo.

6.5 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[70]

El CENAFyT a abril de 2022 tiene registrados 16, 14 y 44 reportes de reacciones adversas asociadas a los principios activos canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina respectivamente, en la base de datos nacional de farmacovigilancia, de los cuales 4 (29%), 14 (32%) y 0(0%) fueron catalogados como severos para cada uno de los medicamentos respectivamente.

6.6 VigiAccess[71]

[69] Hassoun et al. Real-World Assessment of Efficacy and Safety Parameters for Dapagliflozin in Management of Type 2 Diabetes Mellitus: REWARD Study. Dubai Diabetes Endocrinol J 2022;28:25–34
[70] Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: Mar 2022]. Disponible en: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/
[71] WHO. Uppsala Monitoring Centre. Pravastatin. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 12 Dic 2021]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1988 hasta el 2022 se recuperaron un total de 18,329 y 22,951 registros para dapagliflozina y empagliflozina respectivamente que reportaron un total de 30,797 y 37,538 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento para dapagliflozina y empagliflozina respectivamente divididos de la siguiente forma:

1.1 Eudrovigilancia[72]

En la base de datos EudroVigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta el 29 de enero del 2022 se reportaron 11,061 y 13,922 casos de sospecha de reacciones adversas para dapagliflozina y empagliflozina, divididos de la siguiente forma:

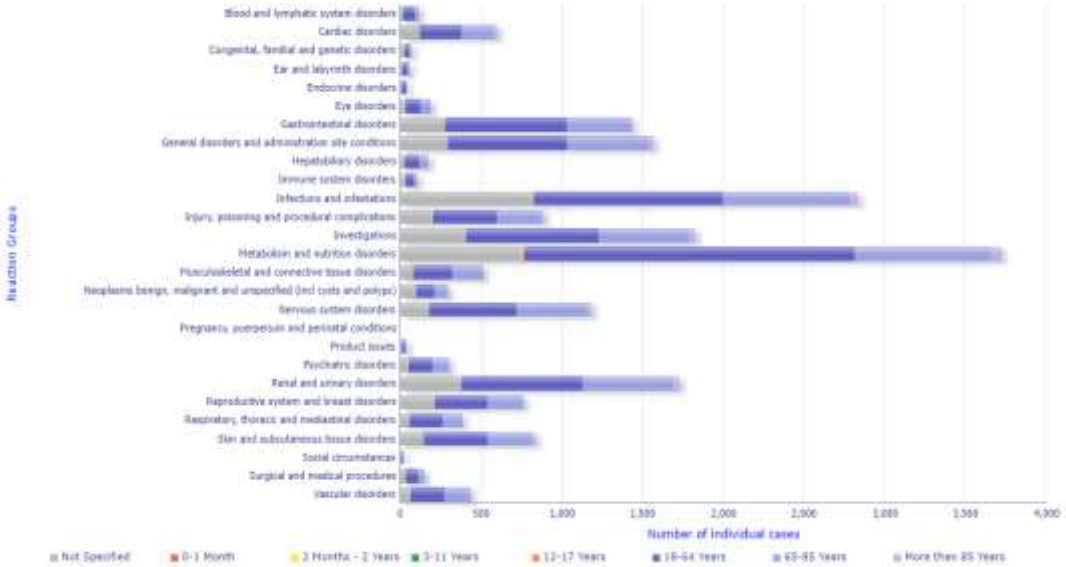


Figura 27. Sospechas de reacciones adversas a dapagliflozina según EudraVigilance

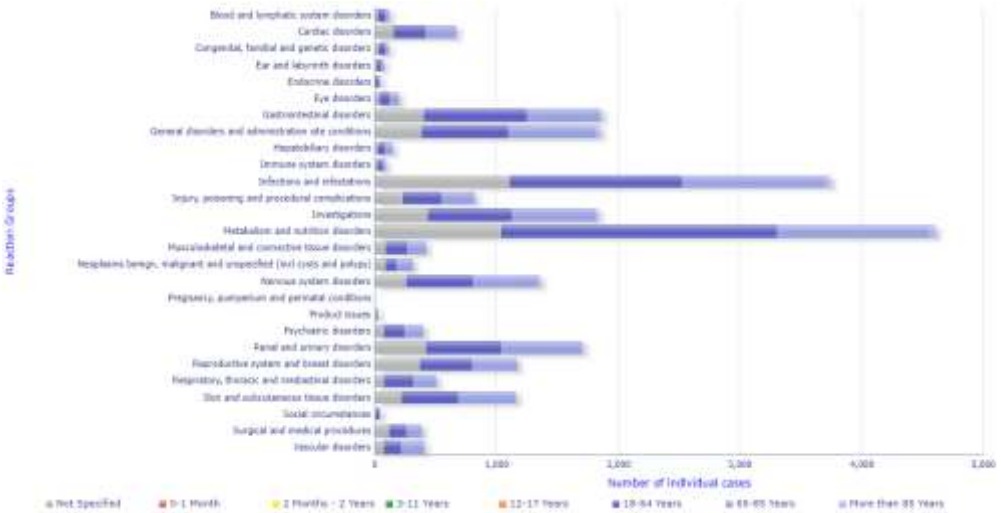


Figura 28. Sospechas de reacciones adversas a empagliflozina según EudraVigilance

[72] EMA. EudraVigilance. Pravastatina. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: 11 Nov 2021]. Disponible en: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#

7. DATOS DE CONSUMO

Durante el período Enero a Diciembre 2021, se ha reportado consumo de 6650 unidades de empagliflozina en EsSalud. De la misma manera, no se evidencia disponibilidad del medicamento dapagliflozina en los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED[73]..

Código SAP	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	2021
			Consumo
010750078	Empagliflozina 25 mg	TAB	6650 unidades
-	Dapaglifozina 10 mg	TAB	Sin consumo

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Debido a la ausencia del medicamento en el sector (Ministerio de Salud), se reportan los precios encontrados en el observatorio único de precios y del Seguro Social de Salud – EsSalud.

Código SAP	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	2021
			Precio promedio por unidad (S/.)
010750078	Empagliflozina 25 mg	TAB	6.50* - 7.31**
	Dapaglifozina 10 mg	TAB	5.00*

* Precio referencial según observatorio único de precios al 15 de marzo del 2022
** Precio referencial de EsSalud.

Costo tratamiento por paciente

Medicamento	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad tratamiento	Costo tratamiento /mes/ paciente S/.	Costo tratamiento/ año/ paciente S/.
Empagliflozina	25 mg/d	7.31	12 meses	219.13	2631.6
Dapagliflozina	10 mg/d	5	12 meses	150	1800

[73] MINSA. SISMED. Dapagliflozina y Empagliflozina. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de consulta: 01 Mar 2022]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

9. RESUMEN

El Seguro Social de Salud - EsSalud, el Hospital Hipólito Unanue y el Hospital María Auxiliadora solicitan incluir los medicamentos Dapaglifozina y Empaglifozina no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de Diabetes mellitus no controlada con enfermedad cardiovascular establecida. En la solicitud se reportan 200 casos anuales.

La incidencia de falla cardíaca en hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es al menos 2.4 veces y 5.1 veces mayor, respectivamente, que en individuos del mismo sexo sin diabetes.

La inhibición del cotransportador SGLT2 provoca glucosuria. Al inhibir el cotransportador SGLT2, las gliflozinas evitan la reabsorción de glucosa en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal. Esto provoca una reducción del transporte máximo de glucosa (TmaxG) hasta alrededor de 40-80 mg/dl y una reducción del umbral renal para la glucosuria.

En pacientes con comorbilidades cardiorrenales, muchos inhibidores de SGLT2 han demostrado beneficios para los resultados cardiorrenales. Sin embargo, los inhibidores de SGLT2 se asocian solo con una mejora modesta en la glucemia, son costosos y faltan datos de seguridad a largo plazo sobre los efectos de la glucosuria prolongada.

Los sumarios incluidos para el análisis del presente informe, refieren el uso de inhibidores SGLT2 como segunda línea de tratamiento en pacientes con alto riesgo o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica conocida (o indicadores de alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica), insuficiencia cardíaca o enfermedad renal establecida (Recomendación fuerte), en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (o múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica) o enfermedad renal crónica y en pacientes con insuficiencia cardíaca para reducir el empeoramiento del riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular; sin embargo, la evidencia muestra que los inhibidores de SGLT2 se asocian solo con una mejora modesta en la glucemia, son costosos y faltan datos de seguridad a largo plazo sobre los efectos de la glucosuria prolongada.

Los sumarios incluidos para el análisis del presente informe, refieren el uso de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 y falla cardíaca, en particular aquellos con HFrEF, para reducir la hospitalización por HF, MACE y la muerte cardiovascular. Sin embargo, los resultados de la evidencia muestra que hay diferencia significativa entre inhibidores de SGLT2 y placebo.

Las evaluaciones tecnológicas sanitarias incluidas en el presente informe, indican que entre los pacientes con diabetes tipo 2 que tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o enfermedad renal establecida, se recomienda un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 con un beneficio demostrado en la enfermedad cardiovascular como parte de los regímenes

integrales de reducción del riesgo cardiovascular y/o hipoglucemiantes (Grado de recomendación A).

Respecto a la mortalidad por cualquier causa, se encontró evidencia controversial en los meta-análisis, Empagliflozina presentó diferencias significativas respecto a placebo, caso que no ocurrió con dapagliflozina, por otro lado, otro estudio encontró solo diferencias favorables a Empagliflozina y no a otros inhibidores de SGLT2 cuando se evaluaron la terapias en pacientes diabéticos con o sin enfermedad cardiovascular, no obstante, según el metanálisis de Tager, cuando se evaluaron los resultados en pacientes diabéticos con falla cardíaca, la Dapagliflozina presentó diferencias estadísticas significativas respecto a placebo contrario a lo ocurrido con otros SGLT2i.

Respecto a eventos cardiovasculares mayores en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se encontró que Empagliflozina presentaron diferencias estadísticamente significativas a favor respecto a placebo, no encontrándose diferencias para dapagliflozina. Sin embargo, los medicamentos no fueron comparados con una combinación de comparador activa (uso de una segunda línea de tratamiento), sino contra placebo. Además, pese a que se encontró diferencia estadísticamente significativa para 3-point MACE (resultado compuesto de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, HR: 0.86 IC 05%, 0.74 - 0.99), al momento de evaluar estos resultados en el estudio de Fitchett y col (2019), esta diferencia solo se mantuvo en aquellos pacientes con el riesgo cardiovascular estimado más bajo y no en pacientes con riesgo intermedio, alto o muy alto, en los cuales la diferencia estadística fue no significativa. Según el análisis de sensibilidad realizado en la revisión sistemática de Tager colaboradores de 14 ECAs que incluyeron 11795 pacientes con Falla cardíaca y diabetes mellitus tipo 2, no se encontraron diferencias significativas con ninguna de los inhibidores de SGLT2.

El CENAFyT a abril de 2022 tiene registrados 14 y 44 reportes de reacciones adversas asociadas a los principios activos dapagliflozina y empagliflozina respectivamente, en la base de datos nacional de farmacovigilancia, de los cuales 14 (32%) y 0 (0%) fueron catalogados como severos para cada uno de los medicamentos respectivamente.

En EsSalud se ha reportado consumo de 6650 unidades de empagliflozina durante el período Enero a Diciembre 2021.

Tomando en consideración los precios referenciales del observatorio de precios y de EsSalud, el costo promedio por el tratamiento anual ascendería a 1800 soles para Dapagliflozina y 2631 soles para Empagliflozina.

10. CONCLUSIONES

1. En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Empagliflozina 25 mg para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, no controlado con metformina, con enfermedad cardiovascular establecida, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

2. En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Dapagliflozina 25 mg para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, no controlados con metformina, con depuración de creatinina >60ml/min/1.73m2, con

enfermedad cardiovascular establecida y/o con falla cardiaca, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Tipo de Búsqueda : MeSH & [All Fields]

Resultados : 3530

Consulta de búsqueda:

((("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields] OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) OR ("Canagliflozin"[MeSH Terms] OR "Canagliflozin"[All Fields]) OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "Canagliflozin"[MeSH Terms])) AND (("Diabetes Mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields] OR ("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields] OR "atheroscleroses"[All Fields]) OR ("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All Fields]) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "strokes"[All Fields] OR "stroke s"[All Fields]) OR ("arrhythmia s"[All Fields] OR "arrhythmias, cardiac"[MeSH Terms] OR ("arrhythmias"[All Fields] AND "cardiac"[All Fields]) OR "cardiac arrhythmias"[All Fields] OR "arrhythmia"[All Fields] OR "arrhythmias"[All Fields]) OR ("hypertense"[All Fields] OR "hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR "hypertension s"[All Fields] OR "hypertensions"[All Fields] OR "hypertensive"[All Fields] OR "hypertensive s"[All Fields] OR "hypertensives"[All Fields]) OR ("peripheral arterial disease"[MeSH Terms] OR ("peripheral"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "peripheral arterial disease"[All Fields]) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "cardiac arrest"[All Fields]) OR ("heart diseases"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "heart diseases"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "heart disease"[All Fields]) OR ("arrhythmias, cardiac"[MeSH Terms] OR ("arrhythmias"[All Fields] AND "cardiac"[All Fields]) OR "cardiac arrhythmias"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "arrhythmias"[All Fields])) OR ("cardiomyopathie"[All Fields] OR "cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "cardiomyopathy"[All Fields]) OR ("cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "myocardiopathies"[All Fields] OR "myocardiopathy"[All Fields]) OR ("cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "myocardiopathies"[All Fields] OR "myocardiopathy"[All Fields]) OR ("myocardial ischaemia"[All Fields] OR "myocardial ischemia"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "ischemia"[All Fields]) OR "myocardial ischemia"[All Fields] OR "coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All Fields] OR ("myocardial"[All Fields] AND "ischemia"[All Fields])) OR ("heart aneurysm"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "aneurysm"[All Fields]) OR "heart aneurysm"[All Fields]) OR ("pericardic"[All Fields] OR "pericarditis"[MeSH Terms] OR "pericarditis"[All Fields]) OR ("ventricular dysfunction"[MeSH Terms] OR ("ventricular"[All Fields] AND "dysfunction"[All Fields]) OR "ventricular dysfunction"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR ("cerebrovascular"[All Fields] AND "accident"[All Fields]) OR "cerebrovascular accident"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR ("cerebrovascular"[All Fields] AND

"apoplexy"[All Fields]) OR "cerebrovascular apoplexy"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "cva"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "vascular"[All Fields] AND "accident"[All Fields]) OR "brain vascular accident"[All Fields]) OR ("apoplexies"[All Fields] OR "stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "apoplexy"[All Fields]) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "cardiac failure"[All Fields]) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "decompensation"[All Fields]) OR "heart decompensation"[All Fields]) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("myocardial"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "myocardial failure"[All Fields]) OR ("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR ("diastolic"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "diastolic pressure"[All Fields]) OR ("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR ("systolic"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "systolic pressure"[All Fields]) OR ("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR ("pulse"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "pulse pressure"[All Fields]) OR ("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR "blood pressure determination"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] AND "determination"[All Fields]) OR "blood pressure determination"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR "arterial pressure"[MeSH Terms] OR ("arterial"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "arterial pressure"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields])) OR ("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields] OR "atheroscleroses"[All Fields]) OR ("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields] OR "atheroscleroses"[All Fields]) OR ("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields] OR "atherogenesis"[All Fields]))))) OR ((("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "Canagliflozin"[MeSH Terms] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Pharmacological Action] OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields] OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) OR ("Canagliflozin"[MeSH Terms] OR "Canagliflozin"[All Fields]))) AND "Diabetes Mellitus"[MeSH Terms] AND ("Metformin"[MeSH Terms] OR "Biguanides"[MeSH Terms] OR "Insulin"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[MeSH Terms] OR "Sulfonylurea Compounds"[MeSH Terms] OR "Insulins"[MeSH Terms] OR ("Metformin"[MeSH Terms] OR "Metformin"[All Fields] OR "metformine"[All Fields] OR "metformin s"[All Fields] OR "metformins"[All Fields] OR ("biguanid"[All Fields] OR "Biguanides"[MeSH Terms] OR "Biguanides"[All Fields] OR "biguanide"[All Fields] OR "biguanids"[All Fields]) OR ("glibenclamid"[All Fields] OR "Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields] OR "glyburide s"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "glibenclamida"[All Fields]) OR ("Sulfonylurea Compounds"[MeSH Terms] OR ("sulfonylurea"[All Fields] AND "compounds"[All Fields]) OR "Sulfonylurea Compounds"[All Fields] OR "sulfonylurea"[All Fields] OR "sulfonylureas"[All Fields] OR "sulphonylurea"[All Fields] OR "sulphonylureas"[All Fields]) OR ("Insulin"[MeSH Terms] OR "Insulin"[All Fields] OR "insulin s"[All Fields] OR "insuline"[All Fields] OR "insulinic"[All Fields] OR "insulinization"[All Fields] OR "insulinized"[All Fields] OR "Insulins"[MeSH Terms] OR "Insulins"[All Fields])))) NOT (("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields] OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) OR ("Canagliflozin"[MeSH Terms] OR "Canagliflozin"[All Fields]) OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "empagliflozin"[Supplementary Concept] OR

"Canagliflozin"[MeSH Terms])) AND (("Diabetes Mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields] OR ("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields] OR "atheroscleroses"[All Fields]) OR ("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All Fields]) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "strokes"[All Fields] OR "stroke s"[All Fields]) OR ("arrhythmia s"[All Fields] OR "arrhythmias, cardiac"[MeSH Terms] OR ("arrhythmias"[All Fields] AND "cardiac"[All Fields]) OR "cardiac arrhythmias"[All Fields] OR "arrhythmia"[All Fields] OR "arrhythmias"[All Fields]) OR ("hypertense"[All Fields] OR "hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR "hypertension s"[All Fields] OR "hypertensions"[All Fields] OR "hypertensive"[All Fields] OR "hypertensive s"[All Fields] OR "hypertensives"[All Fields]) OR ("peripheral arterial disease"[MeSH Terms] OR ("peripheral"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "peripheral arterial disease"[All Fields]) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "cardiac arrest"[All Fields]) OR ("heart diseases"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "heart diseases"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "heart disease"[All Fields]) OR ("arrhythmias, cardiac"[MeSH Terms] OR ("arrhythmias"[All Fields] AND "cardiac"[All Fields]) OR "cardiac arrhythmias"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "arrhythmias"[All Fields])) OR ("cardiomyopathie"[All Fields] OR "cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "cardiomyopathy"[All Fields]) OR ("cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "myocardiopathies"[All Fields] OR "myocardiopathy"[All Fields]) OR ("cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "myocardiopathies"[All Fields] OR "myocardiopathy"[All Fields]) OR ("myocardial ischaemia"[All Fields] OR "myocardial ischemia"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "ischemia"[All Fields]) OR "myocardial ischemia"[All Fields] OR "coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All Fields] OR ("myocardial"[All Fields] AND "ischemia"[All Fields])) OR ("heart aneurysm"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "aneurysm"[All Fields]) OR "heart aneurysm"[All Fields]) OR ("pericardic"[All Fields] OR "pericarditis"[MeSH Terms] OR "pericarditis"[All Fields]) OR ("ventricular dysfunction"[MeSH Terms] OR ("ventricular"[All Fields] AND "dysfunction"[All Fields]) OR "ventricular dysfunction"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR ("cerebrovascular"[All Fields] AND "accident"[All Fields]) OR "cerebrovascular accident"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR ("cerebrovascular"[All Fields] AND "apoplexy"[All Fields]) OR "cerebrovascular apoplexy"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "cva"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "vascular"[All Fields] AND "accident"[All Fields]) OR "brain vascular accident"[All Fields]) OR ("apoplexies"[All Fields] OR "stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "apoplexy"[All Fields]) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "cardiac failure"[All Fields]) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "decompensation"[All Fields]) OR "heart decompensation"[All Fields]) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("myocardial"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "myocardial failure"[All Fields]) OR ("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR ("diastolic"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "diastolic

pressure"[All Fields]) OR ("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR ("systolic"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "systolic pressure"[All Fields]) OR ("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR ("pulse"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "pulse pressure"[All Fields]) OR ("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR "blood pressure determination"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] AND "determination"[All Fields]) OR "blood pressure determination"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR "arterial pressure"[MeSH Terms] OR ("arterial"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "arterial pressure"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields])) OR ("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields] OR "atheroscleroses"[All Fields]) OR ("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields] OR "atheroscleroses"[All Fields]) OR ("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields] OR "atherogenesis"[All Fields])))))

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda** **Resultados**	Sumarios:12 GPC:12 Rev. Sist:4 ECAs:5 Observac:1
	Resultados: 656 *Meta-Analysis, Systematic Review: 343* *Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 623*	
UPTODATE	SGLT2 Resultados: 6 sumarios	
DYNAMED	SGLT2 Resultados: 5 sumarios	
BMJ BEST PRACTICE	SGLT2 Resultados: 1 sumario	
BÚSQUEDA MANUAL	SGLT2, Guidelines, Evaluación de tecnología sanitaria (Health Technology Assessment). Resultados: 4	