



TESIS

**“RESULTADOS CARDIOVASCULARES CON EMPAGLIFLOZINA Y
CANAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA, UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS”**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
Médico Cirujano**

AUTOR:

CARLOS ALBERTO RAMOS GODOY

ASESOR:

MC. MIGUEL ANGEL CÓRDOVA CASTAÑEDA

COASESOR:

MG. WILDER ANDRÉS, GUEVARA ORTIZ

CAJAMARCA- PERÚ

2021

DEDICADO A

A mis padres, María Luisa y Eleuterio, por darme la vida y por enseñarme a llevarla con dignidad, felicidad y humildad. A ellos me debo.

A mis hermanos, Edita, Gladys, Olga, Marilú, Javier, por la motivación de mejorarme a mí mismo y no desfallecer en el intento.

A mi enamorada, Mabel, por su apoyo incondicional, paciencia y comprensión durante este camino.

A mis amigos, quienes compartieron su filosofía de vida y aportaron a mi formación personal y profesional.

AGRADECIMIENTOS

A mi Asesor de tesis, MC. MIGUEL ANGEL CÓRDOVA CASTAÑEDA por el apoyo para la culminación del presente trabajo de investigación.

A mi Co-Asesor, MG. WILDER ANDRÉS, GUEVARA ORTIZ, por guiarme en el proceso del desarrollo de la presente tesis.

A todos mis maestros que me guiaron e impartieron sus enseñanzas y experiencias en toda la carrera.

A la Universidad Nacional de Cajamarca por acogerme en sus aulas durante estos siete años de formación académica.

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	7
Formulación del Problema:	7
OBJETIVO	9
Antecedentes	9
Bases teóricas	15
3. METODOLOGÍA	30
3.1 Criterios de consideración de estudios para la revisión	30
3.2 Métodos de búsqueda	31
3.3 Recolección de datos y análisis	31
3.4 Plan de análisis de datos	34
3.5 Aspectos éticos	34
4. RESULTADOS	35
4.1 Características de los estudios	35
4.2 Respecto a las medidas del resultado	42
4.3 Riesgo de sesgo	42
4.4 Efecto sobre los resultados estadísticos	43
5. DISCUSIÓN	45
6. CONCLUSIÓN	48
7. FINANCIAMIENTO	48
8. CONFLICTO DE INTERESES	48

1. RESUMEN

Introducción: los inhibidores de inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) en varios ensayos clínicos desde su aparición han demostrado tener beneficio a nivel cardiovascular y renal. **Objetivo:** Comparar la eficacia de la empagliflozina y canagliflozina con el placebo en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC). **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis en el que incluyó ensayos clínicos aleatorios (ECA) publicados desde enero del 2016 a marzo del 2021 que evaluaron la eficacia de la empagliflozina y canagliflozina vs placebo en el beneficio cardiovascular. La búsqueda se realizó en CENTRAL, PubMed, NEJM. **Resultados:** se encontró que existe una diferencia significativa en la reducción del riesgo cardiovascular, reducción la hospitalización a causa de la insuficiencia cardíaca (HR: 0,65, IC: 95%: 0,55 a 0,76) y una disminución en la muerte cardiovascular (HR: 0,77, IC: 95%, 0,66 a 0,91), similar al uso de la canagliflozina en hospitalización (HR: 0,60, IC: 95%: 0,47 a 0,76) y una disminución en la muerte cardiovascular (HR: 0,77, IC: 95%, 0,62 a 0,98). **Conclusión:** La empagliflozina y canagliflozina redujeron significativamente el riesgo cardiovascular tanto la hospitalización por ICC y reducción de la mortalidad.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, riesgo cardiovascular, empagliflozina, canagliflozina

1. ABSTRACT

Introduction: inhibitors of sodium-glucose transporter type 2 inhibitors (SGLT2i) in several clinical trials since their appearance have shown benefit at the cardiovascular and renal level. **Objective:** To compare the efficacy of empagliflozin and canagliflozin with placebo in reducing cardiovascular risk in patients with heart failure (HF). **Methods:** A systematic review and meta-analysis was carried out that included randomized clinical trials (RCTs) published from January 2016 to March 2021 that evaluated the efficacy of empagliflozin and canagliflozin vs placebo on cardiovascular benefit. The search was carried out in CENTRAL, PubMed, NEJM. **Results:** it was found that there is a significant difference in the reduction of cardiovascular risk, reduction in hospitalization due to heart failure (HR: 0.65, CI: 95%: 0.55 to 0.76) and a decrease in the cardiovascular death (HR: 0.77, 95% CI: 0.66 to 0.91), similar to the use of canagliflozin in hospitalization (HR: 0.60, 95% CI: 0.47 to 0.76) and a decrease in cardiovascular death (HR: 0.77, CI: 95%, 0.62 to 0.98). **Conclusion:** Empagliflozin and canagliflozin significantly reduced cardiovascular risk, both hospitalization for HF and reduced mortality.

Key words: Heart failure, cardiovascular risk, empagliflozin, canagliflozin

2. INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT) 2 son fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, pero en diversos estudios se ha demostrado beneficios sobre el riesgo cardiovascular. El resultado de 3 factores de riesgo mayores (muerte cardiovascular, IMA y ACV) se disminuyó significativamente con la empagliflozina, este efecto fue más sobre la muerte cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca ¹. “Los inhibidores de SGLT2 reducen de forma significativa los eventos cardiovasculares y la progresión de la enfermedad renal” ²

La tesis de que la insuficiencia cardíaca era el resultado más sensible a la inhibición de SGLT2 se confirmó en el programa Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) que integró datos de dos ensayos en los que participaron 10.142 personas con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular recibieron canagliflozin o placebo. El resultado primario fue menor con canagliflozina que con placebo (ocurrió en 26,9 frente a 31,5 participantes por 1000 pacientes-año; razón de riesgo, 0,86; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,75 a 0,97; $P < 0,001$ para no inferioridad; $P = 0,02$ para superioridad), los resultados mostraron un posible beneficio de la canagliflozina (aunque no fueron estadísticamente significativos) con respecto a la progresión de la albuminuria (índice de riesgo, 0,73; IC del 95%, 0,67 a 0,79) ².

Los beneficios cardiovasculares (reducción del riesgo relativo de muerte cardiovascular y falla cardíaca) observados con empagliflozina en el ensayo EMPA-REG OUTCOME y canagliflozina en el estudio CANVAS fueron evidentes en participantes con y sin antecedentes de insuficiencia cardíaca.

Formulación del Problema:

¿Cuáles es la eficacia de la empagliflozina y canagliflozina comparada con el placebo en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca?

P: Pacientes con ICC

I: Eficacia de la Empagliflozina, Canagliflozina

C: Placebo

O: Reducción del riesgo

T: ECA

Justificación

Los datos epidemiológicos y clínicos de las últimas dos décadas han llevado al reconocimiento de que, además del infarto de miocardio y otros eventos cardiovasculares relacionados con la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca es un factor importante que contribuye a la morbilidad y mortalidad cardiovascular e ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2 y se ha llevado al término de miocardiopatía diabética (falla cardíaca en ausencia de daño coronario, hipertrofia o enfermedad valvular. Así mismo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica y una tasa de mortalidad más alta

Ante el reto de hacer frente a los problemas cardiovasculares a largo plazo que produce la diabetes tipo 2, debemos saber si la terapia con empagliflozina y canagliflozina tiene un beneficio significativo en la reducción del riesgo cardiovascular.

OBJETIVO

Objetivo general:

Comparar la eficacia de la empagliflozina y canagliflozina con el placebo en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca

Objetivos específicos:

- Determinar la eficacia de la Empagliflozina frente al riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca
- Determinar la eficacia de la Canagliflozina frente al riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca

Antecedentes

Los inhibidores de SGLT2 son agentes reductores de la glucosa relativamente débiles, con reducciones medias de hemoglobina glicosilada (A1C) en comparación con placebo que oscilan entre 0,4 y 1,1 por ciento, según el nivel inicial de hiperglucemia. Se han estudiado como monoterapia y en combinación con metformina, sulfonilureas, pioglitazona, sitagliptina e insulina.

En metanálisis de ensayos clínicos que comparan inhibidores de SGLT2 con placebo o comparadores activos (metformina, sulfonilurea, inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 [DPP-4], insulina), los inhibidores de SGLT2 en comparación con placebo redujeron la A1C en aproximadamente 0,5 a 0,7 puntos porcentuales (media diferencia versus comparadores activos -0.06 a -0.13 por ciento) ⁸

Como ejemplos:

- En un ensayo, 808 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con insulina y hasta dos agentes orales fueron asignados aleatoriamente a dapagliflozina (2.5, 5 o

10 mg una vez al día) o placebo (3). Después de 24 semanas, la A1C disminuyó de 0,79 a 0,96 puntos porcentuales con dapagliflozina en comparación con 0,39 puntos porcentuales con placebo (diferencia media de -0,40 a -0,57 por ciento en los grupos de 2,5 a 10 mg). La dosis diaria de insulina disminuyó de 0,63 a 1,95 unidades con dapagliflozina y aumentó en 5,65 unidades con placebo. Dapagliflozina redujo el peso (-0,92 a -1,61 versus +0,43 kg con placebo). La tasa de episodios hipoglucémicos fue mayor en el grupo de dapagliflozina (56,6 frente al 51,8 por ciento).

- En un ensayo doble ciego de 52 semanas, 755 pacientes con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente con metformina más una sulfonilurea (A1C promedio de 8.1 por ciento) fueron asignados al azar a canagliflozina (300 mg al día) o sitagliptina (100 mg al día). La reducción media de A1C desde el inicio fue significativamente mejor con canagliflozina que con sitagliptina (cambio medio de mínimos cuadrados -1,03 y -0,66 por ciento, respectivamente). La canagliflozina redujo el peso (-2,5 frente al 0,3 por ciento de cambio desde el valor inicial) y la presión arterial sistólica (-5,1 frente a 0,99 mmHg, respectivamente) en comparación con la sitagliptina. Aunque la incidencia general de eventos adversos fue similar para los dos fármacos, la frecuencia de infecciones fúngicas genitales fue casi seis veces mayor con canagliflozina. Los resultados generales de este estudio deben considerarse con cautela, ya que casi el 40 por ciento de los sujetos no completaron el estudio de un año ⁴
- En un ensayo doble ciego de 52 semanas, 1452 pacientes con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente con metformina (A1C promedio 7.8 por ciento) fueron asignados aleatoriamente a glimepirida (titulada en base a glucosa en sangre, dosis mediana 5.6 mg al día) o canagliflozina (100 o 300 mg al día). La reducción media de A1C desde el inicio fue similar en los grupos de glimepirida y canagliflozina de dosis más baja (-0,81 y -0,82 puntos porcentuales, respectivamente) y mejor en 0,1 punto porcentual de A1C en el grupo de canagliflozina de dosis más alta (-0,93 puntos porcentuales). La proporción de pacientes que

alcanzaron un A1C <7 o <6,5 por ciento fue similar entre los grupos (aproximadamente el 56 y el 31 por ciento de los pacientes, respectivamente). Canagliflozin redujo el peso (-4,2 a -4,4 kg en comparación con +0,8 kg con glicemipirida) y se asoció con hipoglucemia grave menos frecuente (<1 en comparación con 3 por ciento) pero con infecciones genitales por levaduras más frecuentes (en mujeres, 11 a 14 por ciento versus 2 por ciento con glicemipirida) ⁵

Los ensayos individuales se revisan a continuación:

- **Empagliflozina:** en un ensayo diseñado específicamente para evaluar la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, 7028 pacientes con diabetes tipo 2 (A1C media de aproximadamente 8 por ciento) y ECV fueron asignados al azar a empagliflozina (10 o 25 mg) o placebo una vez al día (6). La mayoría de los pacientes estaban tomando metformina, antihipertensivos y agentes reductores de lípidos (distribuidos por igual en ambos grupos) para controlar la glucosa en sangre, la presión arterial y el colesterol, respectivamente. Aproximadamente el 48 por ciento de los pacientes de cada grupo tomaban insulina.

Después de tres años, el resultado primario (una combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) ocurrió en menos pacientes asignados a empagliflozina que a placebo (10.5 versus 12.1 por ciento; análisis combinado de HR 0,86; IC del 95%: 0,74- 0,99). Los hallazgos fueron impulsados por una reducción significativa en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares (3,7 frente a 5,9 por ciento con placebo; HR 0,62, IC del 95%: 0,49 a 0,77). No hubo diferencias significativas en la ocurrencia de los componentes individuales de infarto de miocardio no fatal (4.5 versus 5.2 por ciento con placebo) o accidente cerebrovascular no fatal (3.2 versus 2.6 por ciento).

Los resultados fueron similares en los grupos de dosis individuales de empagliflozina.

La tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de empagliflozina (2,7 frente a 4,1 por ciento en el grupo de placebo). En comparación con los pacientes que

tomaban placebo, los pacientes que tomaban empagliflozina tenían niveles más bajos de A1C (promedio de 7.8 versus 8.2 por ciento) y reducciones en el peso, circunferencia de la cintura, presión arterial sistólica y diastólica (sin aumento de la frecuencia cardíaca) y ácido úrico. Hubo pequeños aumentos en el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en pacientes que tomaban empagliflozina.

En el ensayo EMPEROR-Reduced encontró que el inhibidor de SGLT2 empagliflozina agregado a la terapia farmacológica optimizada (incluida la ARM, si está indicada) y la terapia con dispositivos (incluida la TRC, si está indicada) redujo la hospitalización por insuficiencia cardíaca, así como un resultado combinado de muerte cardiovascular u hospitalización. para la IC en adultos con falla cardíaca con fracción de eyección reducida (FEr) de clase funcional II, III o IV de la New York Heart Association (NYHA) con o sin DM (7) . 3730 pacientes fueron asignados al azar a empagliflozina 10 mg al día o placebo, con una mediana de seguimiento de 16 meses.

El resultado primario (combinación de hospitalización por IC y muerte cardiovascular) se redujo con empagliflozina en comparación con placebo (19,4 frente a 24,7 por ciento; HR 0,75, IC del 95%: 0,65 a 0,86), y este efecto se observó en pacientes con y sin DM. La tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca también se redujo con empagliflozina (13,2 frente a 18,3 por ciento; HR 0,69; IC del 95%: 0,59-0,81).

La muerte por causas cardiovasculares no fue significativamente diferente en los dos grupos (7,6 frente al 8,1 por ciento; HR 0,92, IC del 95%: 0,75 a 1,12). La mortalidad por todas las causas tampoco fue significativamente diferente (13,4 frente a 14,2 por ciento; HR 0,92, IC del 95%: 0,77 a 1,10). Sin embargo, un metanálisis (que combina este ensayo con el ensayo DAPA-HF) no encontró diferencias significativas en estos resultados entre los dos ensayos y el análisis agrupado mostró reducciones significativas en la mortalidad (HR 0,87, IC del 95%: 0,77 a 0,98) y cardiovascular. muerte (HR 0,86; IC del 95%: 0,76-0,98) ⁸

La tasa anual de disminución de la tasa de filtración glomerular estimada fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo ($-0,55$ versus $-2,28$ ml por minuto por $1,73$ m² de superficie corporal por año) y el riesgo de trastornos renales adversos graves. Los resultados (compuesto de diálisis crónica, trasplante renal o reducción sostenida profunda de la TFGe) fueron inferiores en los pacientes tratados con empagliflozina (1,6 frente a 3,1 por ciento; HR 0,50, IC del 95%: 0,32 a 0,77).

- **Canagliflozina:** en dos ensayos diseñados para evaluar los efectos de la canagliflozina sobre los resultados cardiovasculares, renales y de seguridad en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, se asignaron al azar 10.142 pacientes (media de A1C 8,2 por ciento) a canagliflozina o placebo (2) . La mayoría de los pacientes estaban tomando metformina, antihipertensivos y agentes reductores de lípidos (distribuidos por igual en ambos grupos) para controlar la glucosa en sangre, la presión arterial y el colesterol, respectivamente. Aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes de cada grupo tomaban insulina. Después de un seguimiento medio de 3,6 años, el resultado primario, una combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal, ocurrió en menos pacientes en el grupo de canagliflozina (26,9 versus 31,5 pacientes por 1000 pacientes-año, HR 0,86; IC del 95%: 0,75-0,97). Las reducciones en la ocurrencia de los componentes individuales del resultado compuesto en aquellos aleatorizados a canagliflozina (11.6 versus 12.8, 9.7 versus 11.6 y 7.1 versus 8.4 pacientes por 1000 pacientes-año, respectivamente) no fueron estadísticamente significativas. La tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de canagliflozina (5,5 frente a 8,7 pacientes por 1000 pacientes-año en el grupo de placebo, HR 0,67, IC del 95%: 0,52 a 0,87).

En comparación con los pacientes que tomaban placebo, los pacientes que tomaban canagliflozina tenían niveles más bajos de A1C (diferencia media de -0,58 por ciento) y reducciones en el peso y la presión arterial sistólica y diastólica.

En un ensayo posterior diseñado para evaluar principalmente los resultados renales en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía (TFGe media 56,2 ml / min / 1,73 m², relación media albúmina / creatinina urinaria 927 [mg / g]), hubo reducciones similares en eventos cardiovasculares⁹

Los hallazgos de estos estudios deben mantenerse en perspectiva. El gran beneficio cardiovascular relativo de la empagliflozina y la canagliflozina, aunque impresionante, se produjo en una población de muy alto riesgo con ECV establecida al inicio del estudio. Además, la reducción del riesgo absoluto es de aproximadamente 10 a 15 casos por 1000 pacientes-año, y el beneficio en pacientes que toman canagliflozina, en particular, debe equilibrarse con el aumento del riesgo de amputaciones. La diferencia en la glucemia entre los grupos de tratamiento fue mínima, lo que sugiere que los efectos extragluccémicos de los fármacos fueron responsables del resultado de la ECV. El efecto beneficioso de los inhibidores de SGLT2 sobre los resultados de la insuficiencia cardíaca parece ser un efecto de clase.

Bases teóricas

2.2 Bases teóricas

Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa para el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

Se han desarrollado a partir del descubrimiento de la florizina, un producto natural con actividad inhibidora de SGLT que se extrajo de la corteza del manzano en 1835, y los avances en la comprensión de los mecanismos de transporte de glucosa, resultando en la identificación de los SGLT y sus propiedades funcionales en la década de 1980-1990 ¹⁰.

Los tratamientos actuales para la diabetes tipo 2 se han centrado en aumentar la disponibilidad de insulina (ya sea mediante la administración directa de insulina o mediante agentes que promueven la secreción de insulina), mejorar la sensibilidad a la insulina, retrasar la liberación y absorción de carbohidratos del tracto gastrointestinal o aumentar la excreción de glucosa en la orina. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) reducen la glucosa en sangre al aumentar la excreción urinaria de glucosa ¹¹

Los inhibidores de SGLT2 mejoran la hiperglucemia, reducen el peso corporal y la adiposidad visceral y mejoran diversas anomalías metabólicas asociadas con el síndrome metabólico, como la presión arterial, el perfil lipídico y el nivel sérico de ácido úrico ¹².

Además, los ensayos recientes de resultados cardiovasculares y renales han demostrado una mejoría en pacientes con e incluso sin DM2 mediante el tratamiento con inhibidores de SGLT2, y la Asociación Estadounidense de Diabetes / Asociación Europea del Estudio de la Diabetes (EASD) recomiendan inhibidores de SGLT2 como pilar del tratamiento de la DM2 ¹³.

DM2, criterios de Asociación Americana de la Diabetes (ADA) 2020

Glucosa en ayuno 100 a 125 mg/dL O Glucosa plasmática a las 2 horas de 140 a 199 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua. O Hemoglobina glicosilada (A1C) 5.7 a 6.4%.

Mecanismo de acción

En el riñón, se excretan aproximadamente 180 g de glucosa por día en la orina primitiva a través de filtración glomerular. Sin embargo, la mayor parte de la glucosa en la orina primitiva es completamente reabsorbida por SGLT2 y SGLT1 expresados en el túbulo proximal, y la glucosa normalmente no se excreta en la orina.

La actividad de SGLT media el transporte apical de sodio y glucosa a través de las membranas celulares. El cotransporte es impulsado por la extrusión de sodio activo por la ATPasa basolateral de sodio / potasio, lo que facilita la captación de glucosa contra un gradiente intracelular ascendente. Basolateralmente, la glucosa sale de la célula a través del transportador facilitador de glucosa 2 (GLUT2). En humanos, se han identificado seis isoformas de SGLT¹⁰.

El SGLT2 se expresa en el túbulo proximal y es responsable de la reabsorción de glucosa del túbulo proximal (S1/2) de aproximadamente el 90 por ciento de la carga de glucosa filtrada, mientras que SGLT1 reabsorbe la glucosa que queda en el segmento 3 del túbulo proximal (S3) Los inhibidores de SGLT2 promueven la excreción renal de glucosa y, por lo tanto, reducen moderadamente los niveles elevados de glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2. La capacidad de reducir los niveles de glucosa en sangre y hemoglobina glicosilada (A1C) está limitada por la carga filtrada de glucosa y la diuresis osmótica que es causada por esta terapia. Además, aunque los inhibidores de SGLT2 actualmente desarrollados bloquean casi por completo la reabsorción de glucosa en los túbulos proximales, la inhibición medida es inferior al 50 por ciento según la excreción de glucosa en orina. La resorción de glucosa por

SGLT2 aumenta en un 30% en pacientes con hiperglucemia¹⁴, aunque no está claro si la expresión de SGLT2 aumenta en pacientes con diabetes¹⁵.

Los inhibidores de SGLT2 solo reducen los niveles de glucosa plasmática al bloquear la reabsorción de glucosa filtrada, que disminuye a medida que descienden los niveles plasmáticos, aumentan la excreción urinaria de glucosa entre 60-80gr por día, corresponde a 240-320 kcal de pérdida de energía, lo que promueve la pérdida de peso lo cual mejora la obesidad y sobrepeso especialmente la grasa abdominal y mejora la resistencia insulínica, mejora los lípidos, la PA, y el ácido úrico en suero. No suelen producir hipoglucemia en ausencia de terapias que de otro modo provoquen hipoglucemia¹⁶.

Su efecto hipoglucemiante de los SGLT2 se atenúa con una función renal reducida. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con inhibidores de SGLT2 en pacientes con disfunción renal, es decir, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <45 ml / min, desde el punto de vista hipoglucemiante. Sin embargo, en vista de los ensayos recientes de los resultados cardiovasculares que muestran un efecto renoprotector de los inhibidores de SGLT2 entre aquellos con una amplia gama de función renal^{17,18}, actualmente el tratamiento con inhibidores de SGLT2 también se considera para pacientes con diabetes y disfunción renal, es decir, e GFR \geq 30 ml / min, para mejorar los resultados reales¹³. Dado que la reabsorción de glucosa por SGLT1 aumenta compensatoriamente como resultado de la inhibición de SGLT2, la monoterapia con inhibidores de SGLT2 no aumenta el riesgo de hipoglucemia¹⁹

Mecanismo de acción de los SGLT2i a nivel cardiovascular

Los inhibidores de SGLT2i como la empagliflozina y canagliflozina reduce la proteína del receptor tipo Nod 3 (NLRP3) en la activación del inflamasoma, reduciendo la IL1- B en macrófagos, que se asocia con un menor desarrollo de placas ateroscleróticas²⁰. Los estudios preclínicos han descrito una mejoría de la contracción cardíaca y la función microvascular

coronaria. (21) Además, SGLT2i inhibe el intercambiador de sodio / hidrógeno 1 y 3, lo que reduce los niveles de sodio y calcio en el corazón y el riñón, respectivamente. Estos intercambiadores están asociados con fibrosis, hipertrofia y retención de sodio en el corazón²², otras vías de beneficio cardiorenal son la reducción de la presión arterial sistémica y el ácido úrico plasmático, y el aumento de la nutriercis y el hematocrito²³

Enfoque sugerido para el uso de inhibidores de SGLT2

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).

En pacientes con comorbilidades cardiorenales, muchos inhibidores del SGLT2 han demostrado beneficios para los resultados cardiorenales. Sin embargo, los inhibidores de SGLT2 se asocian con solo una mejora modesta de 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 cardiorenal manifiesta. Todos estos factores deben tenerse en cuenta 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 fármacos específicos enumerados tienen efectos beneficiosos significativos en ensayos clínicos controlados con placebo)⁹

- 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 una proporción de albúmina / creatinina en orina > 300 mg /dl tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] <90 ml / min / 1,73 m² (canagliflozina, dapagliflozina)

Contraindicaciones y precauciones:

Los inhibidores de SGLT2 no deben usarse para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con:

-Diabetes tipo 1

-Diabetes tipo 2 y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <60 ml / min / 1,73 m² (ertugliflozina) o <45 ml / min / 1,73 m² (dapagliflozina, empagliflozina) o <30 ml / min / 1,73 m² (canagliflozina)

-Cetoacidosis diabética previa (CAD)

-Los inhibidores de SGLT2 tienen menos beneficio glucémico en pacientes con enfermedad renal más grave al inicio, y para el tratamiento de la hiperglucemia, los inhibidores de SGLT2 no se recomiendan para el inicio en pacientes con umbrales de TFG como se describe inmediatamente anteriormente, y todos los inhibidores de SGLT2 deben interrumpirse con TFG < 30 ml / min / 1,73 m². Sin embargo, para el tratamiento de la enfermedad renal, los inhibidores de SGLT2 han establecido beneficios renales en pacientes con TFGe ≥30 ml / min / 1,73 m².

-Evitamos el uso de inhibidores de SGLT2 en pacientes con las siguientes afecciones debido al mayor riesgo al usar estos agentes:

Infecciones bacterianas frecuentes del tracto urinario o candidiasis genitourinarias.

-Densidad mineral ósea baja y alto riesgo de fracturas y caídas. Ulceración del pie (p. Ej., Neuropatía, deformidad del pie, enfermedad vascular y / o antecedentes de ulceración previa del pie).

-Dado que los inhibidores de SGLT2 pueden causar un grado leve de deshidratación, deben usarse con precaución junto con otros medicamentos que predisponen a una lesión renal aguda (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos [AINE], inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA] / angiotensina II bloqueadores de receptores [BRA], diuréticos) y comorbilidades que puedan predisponer a una lesión renal aguda (hipovolemia, insuficiencia cardíaca, lesión hepática).

Elección de la terapia: hay muchos medicamentos diferentes para los pacientes que fracasan en la terapia inicial con intervención en el estilo de vida y metformina. Cuando se ha tomado la decisión de utilizar un inhibidor de SGLT2, las opciones disponibles son canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina.

-Cuando se ha tomado la decisión de utilizar un inhibidor de SGLT2 en un paciente con diabetes tipo 2 y antecedentes de ECV aterosclerótica, se sugiere empagliflozina, en lugar de otro inhibidor de SGLT2. Esta sugerencia se basa en los resultados del estudio de resultados cardiovasculares y empagliflozina⁶. Aunque la canagliflozina también mostró beneficios cardiovasculares, hubo un aumento en el riesgo de amputaciones y fracturas de miembros inferiores en pacientes tratados con canagliflozina que no se observó en los ensayos de empagliflozina o dapagliflozina.

-En pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca o enfermedad renal, todos los inhibidores de SGLT2 han mostrado efectos saludables; la elección del agente depende principalmente de la preferencia del proveedor, las restricciones del formulario del seguro, el etiquetado específico del medicamento con respecto al uso, con diversos grados de función renal y costo.

-En pacientes sin enfermedad cardiorrenal, la elección del inhibidor de SGLT2 a menudo depende del costo y la preferencia del formulario de la aseguradora, ya que los ensayos

publicados no han revelado diferencias sustanciales con respecto a la disminución de A1C, la reducción de peso o el riesgo de infecciones micóticas.

No hay ensayos que comparen directamente los inhibidores de SGLT2 individuales. En los metanálisis en red, las reducciones de A1C corregidas con placebo para la monoterapia y la terapia dual variaron de aproximadamente 0,6 a 0,9 y de 0,3 a 0,6 puntos porcentuales, respectivamente (24) Canagliflozin 300 mg redujo la A1C en un grado ligeramente mayor que dapagliflozina 10 mg o empagliflozina 25 mg (diferencia media -0,2 puntos porcentuales)²⁴.

Evaluación previa al tratamiento: antes de comenzar con un inhibidor de SGLT2, se debe evaluar el estado del volumen y la función renal (creatinina sérica con eGFR). La hipovolemia debe corregirse antes de iniciar un inhibidor de SGLT2. Se debe evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina o dapagliflozina. Los pacientes con riesgo de caídas y fracturas pueden beneficiarse de la evaluación de la densidad ósea.

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, los pacientes que usan insulina o secretagogos de insulina (sulfonilureas, glinidas) pueden requerir una reducción de la dosis al iniciar los inhibidores de SGLT2.

Posología: los inhibidores de SGLT2 tienen menos beneficio glucémico en pacientes con enfermedad renal más grave al inicio, y para el tratamiento de la hiperglucemia, los inhibidores de SGLT2 no se recomiendan para el inicio en pacientes con eGFR <30 ml / min / 1,73 m² (canagliflozina), < 45 ml / min / 1,73 m² (dapagliflozina, empagliflozina) o <60 ml / min / 1,73 m² (ertugliflozina).

Después de la terapia inicial, la decisión de aumentar la dosis (generalmente después de 4 a 12 semanas) debe basarse en la tolerancia, los efectos adversos y la evaluación glucémica (control de glucosa en el hogar y / o A1C).

Canagliflozina: se toma por vía oral antes de la primera comida del día (25). La dosis inicial es de 100 mg una vez al día y puede aumentarse a 300 mg al día para alcanzar los objetivos glucémicos. En pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 45 a 59 ml / min / 1,73 m²), la dosis no debe exceder los 100 mg diarios. No se debe administrar canagliflozina a pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Empagliflozina: se toma por vía oral una vez al día por la mañana con o sin alimentos. La dosis inicial es de 10 mg al día y puede aumentarse a 25 mg una vez al día para alcanzar los objetivos glucémicos. En pacientes que toman empagliflozina que tienen una caída persistente de la TFGe por debajo de 45 ml / min / 1,73 m², se debe suspender. La empagliflozina se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática.

Monitorización: además de los índices glucémicos (A1C, azúcar en sangre en ayunas), se debe monitorizar la función renal y el estado del volumen (presión arterial) durante el tratamiento con SGLT2.

Efectos cardiovasculares

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV): se ha demostrado que la empagliflozina y la canagliflozina reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con diabetes tipo 2 y ECV manifiesta^{2, 6}. En el análisis primario, la dapagliflozina no pareció reducir la morbilidad cardiovascular aterosclerótica o la mortalidad cardiovascular; sin embargo, disminuyó los resultados cardiovasculares en un subanálisis del ensayo primario²⁶. Los ensayos cardiovasculares hasta la fecha se han llevado a cabo en poblaciones de muy alto riesgo para aumentar la tasa de riesgo de eventos cardiovasculares importantes y completar los estudios en un período de tiempo relativamente breve. Es de destacar que, en comparación con los ensayos de empagliflozina y canagliflozina, el ensayo de dapagliflozina tuvo una fracción

menor de participantes con ECV establecida y una mayor proporción de pacientes con múltiples factores de riesgo de ECV (múltiples factores de riesgo en el 60 por ciento en comparación con el 0 y el 34 por ciento en el ensayo con empagliflozina y canagliflozina, respectivamente). Esta diferencia en la población de pacientes puede explicar, en parte, las diferencias en los resultados de la ECV aterosclerótica. Sin embargo, la ertugliflozina El ensayo cardiovascular solo incluyó pacientes con ECV establecida y no mostró un beneficio superior en el resultado combinado (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal)²⁷

Insuficiencia cardíaca: en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca, todos los inhibidores de SGLT2 han mostrado efectos beneficiosos.

En los metanálisis de los tres principales ensayos de resultados de ECV (empagliflozina , canagliflozina , dapagliflozina), los inhibidores de SGLT2 en comparación con placebo redujeron el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes (86,9 frente a 99,6 eventos por 1000 pacientes-año, cociente de riesgo [HR] 0,89, IC del 95%: 0,83 a 0,96) y un resultado combinado de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca (48,2 frente a 65,6 eventos por 1000 pacientes-año, HR 0,77, IC del 95%: 0,71 a 0,84)²⁸. Los estudios observacionales han informado hallazgos similares²⁹. El beneficio clínico de los inhibidores de SGLT2 en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares importantes (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular) se limitó a los pacientes con ECV aterosclerótica establecida, sin beneficio en aquellos con múltiples factores de riesgo de ECV^{30, 31}. En contraste con los hallazgos para los eventos cardiovasculares adversos mayores, los metanálisis mostraron una reducción en la hospitalización por insuficiencia cardíaca con el uso de inhibidores de SGLT2 independientemente de la presencia de ECV aterosclerótica establecida o insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

Hasta que se lleven a cabo grandes ensayos prospectivos y aleatorizados, se desconoce si la empagliflozina, la canagliflozina u otros inhibidores de SGLT2 tendrán efectos CV similares en la mayoría de las personas con diabetes tipo 2 que no tienen CVD manifiesta.

Resultados microvasculares: hay un número creciente de ensayos que evalúan los resultados microvasculares en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. En un metanálisis de los tres principales ensayos de resultados de ECV, la empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina redujeron la progresión de la enfermedad renal diabética, con un efecto similar observado en pacientes con ECV aterosclerótica establecida o múltiples factores de riesgo de ECV³². Aunque el beneficio estuvo presente en todas las tasas de filtración glomerular estimadas (eGFR) estudiadas, pareció haber menos beneficio en aquellos con enfermedad renal más grave al inicio. Los inhibidores de SGLT2 no se recomiendan para el inicio en pacientes con eGFR <30 o <45 ml / min / 1,73 m² y deben interrumpirse con eGFR <30 ml / min / 1,73 m², con algunas diferencias en cada medicamento según el etiquetado.

El mecanismo detrás de la reducción de la nefropatía incidente o empeoramiento con los inhibidores de SGLT2 es probablemente multifactorial, pero se cree que está relacionado en gran medida con un efecto renovascular directo. La duración relativamente breve de los estudios y la modesta mejora de la glucemia en comparación con el placebo hacen que la disminución de la glucosa sea una explicación poco probable de las reducciones en la nefropatía en estadio relativamente tardío.

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda, algunos que requirieron hospitalización y diálisis, en pacientes que tomaban canagliflozina o dapagliflozina.

Efectos adversos de los SGLT2i

Tracto genitourinario

Infección: en los ensayos clínicos, los efectos secundarios de los inhibidores de SGLT2 incluyen un aumento de aproximadamente dos a cuatro veces la incidencia de candidiasis vulvovaginal, notificada hasta en un 10 a 15 por ciento de las mujeres³⁴. De manera similar, en los metanálisis de los ensayos, hubo una tasa más alta de infecciones vulvovaginales por candidiasis (por ejemplo, 9,5 frente a 2,6 por ciento en los grupos de control). Los inhibidores de SGLT2 aumentan la tasa de infecciones del tracto urinario (8,8 frente a 6,1 por ciento)³⁵. Además, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) ha recibido informes de potencialmente fatales:

Urosepsis y pielonefritis³⁶.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)³⁷

Cáncer de vejiga: en los ensayos clínicos, se diagnosticaron 10 casos de cánceres de vejiga entre los usuarios de dapagliflozina, cinco de los cuales ocurrieron en los primeros seis meses de dapagliflozina, un intervalo de tiempo mucho más corto de lo que se esperaría si la dapagliflozina promoviera la tumorigénesis. Sin embargo, estos hallazgos han llevado a la FDA a recomendar estudios de vigilancia posteriores a la comercialización³⁸. No existen datos de seguridad a largo plazo con respecto a los efectos de la glucosuria crónica en el tracto urinario.

Hipotensión: los inhibidores de SGLT2 causan diuresis osmótica y contracción del volumen intravascular. En pacientes de edad avanzada o en pacientes que toman diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), los inhibidores de SGLT2 pueden causar hipotensión sintomática³⁹.

Daño renal agudo - Ha habido informes posteriores a la comercialización de daño renal agudo (algunos requirieron hospitalización y diálisis) en pacientes que tomaban canagliflozina o dapagliflozina⁴⁰. Entre 101 casos de posible lesión renal aguda asociada a SGLT2 notificados a la FDA, aproximadamente la mitad ocurrió dentro de un mes de iniciar el fármaco, y la mayoría de los pacientes mejoraron después de suspender el fármaco. Algunos pacientes con lesión renal aguda pueden haber sufrido depleción de volumen, estar hipotensos o haber tomado otros medicamentos que podrían afectar los riñones. No está claro si alguno de los pacientes en estos informes tenía una enfermedad renal crónica preexistente.

En un análisis posterior de usuarios y no usuarios de SGLT2 en dos cohortes diferentes, el riesgo de lesión renal aguda no aumentó con el uso de inhibidores de SGLT2⁴¹. Además, en ensayos que fueron diseñados para evaluar la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (ECV), los inhibidores de SGLT2 redujeron la incidencia de empeoramiento de la nefropatía, lo que sugiere un efecto protector renal.

No obstante, se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de SGLT2 y controlarla durante el tratamiento. Deben usarse con precaución en pacientes con comorbilidades que puedan predisponer a una lesión renal aguda (p. Ej., Insuficiencia cardíaca, hipovolemia) y junto con otros medicamentos que predisponen a una lesión renal aguda (fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE], inhibidores de la ECA / ARB, diuréticos). Se requieren ajustes de dosis y una monitorización más frecuente cuando la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) es de 45 a 60 ml / min.

Fractura ósea: en algunos estudios⁴², pero no en todos⁴³, la incidencia de fracturas fue mayor en los pacientes que tomaban canagliflozina. Por ejemplo, en un análisis, hubo 1,4 y 1,5 fracturas óseas por 100 pacientes-año de exposición a canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con 1,1 por 100 pacientes-año en el grupo de comparación

(placebo o activo)⁴². Se han informado fracturas por traumatismos leves tan pronto como 12 semanas después de comenzar el fármaco.

Un posible mecanismo, particularmente para las fracturas que ocurren en personas mayores después de solo 12 semanas de tratamiento, es la hipotensión ortostática que produce mareos posturales y caídas. Los inhibidores de SGLT2 también pueden afectar negativamente a la densidad ósea. Los estudios de densidad ósea se realizaron como parte de un ensayo de canagliflozina controlado con placebo de dos años en 716 pacientes mayores. Los pacientes del grupo de canagliflozina en comparación con el grupo de control tuvieron una pérdida progresivamente mayor de densidad ósea con el tiempo en la cadera total (disminuciones corregidas con placebo de 0.9 y 1.2 por ciento para canagliflozina 100 y 300 mg, respectivamente) y columna vertebral (disminuciones corregidas con placebo de 0.3 y 0,7 por ciento, respectivamente)

Aunque se ha informado que las fracturas ocurren con mayor frecuencia solo en pacientes que toman canagliflozina, en base a mecanismos putativos, otros inhibidores de SGLT2 también pueden reducir la masa ósea y aumentar las fracturas óseas. Un metaanálisis de ensayos que evaluaban los resultados de seguridad no mostró un aumento del riesgo de fractura con dapagliflozina o empagliflozina⁴⁴. El aumento de la fractura con canagliflozina no fue significativo (razón de posibilidades [OR] 1,15; IC del 95%: 0,71-1,88).

Cetoacidosis diabética: los inhibidores de SGLT2 parecen aumentar el riesgo de CAD (45). Por ejemplo, en un estudio de cohorte poblacional de Canadá y el Reino Unido (más de 350.000 pacientes y 500 episodios de CAD), se asociaron inhibidores de SGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina) en comparación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) con un mayor riesgo de CAD (incidencia 2,03 versus 0,75 por 1000 personas-año [HR 2,85, IC del 95%: 1,99-4,08]) (46). Entre los tres inhibidores de SGLT2, la canagliflozina se asoció con el riesgo más alto (HR 3,58 en comparación con 1,86 y 2,52 para dapagliflozina y

empagliflozina, respectivamente). En varios estudios, se ha informado CAD "euglucémica" (que generalmente significa glucosa plasmática <250 mg / dL) en pacientes con diabetes tipo 2. En estos individuos, la ausencia de hiperglucemia sustancial retrasa el reconocimiento del problema tanto por los pacientes como por los médicos. Se deben obtener cetonas séricas en cualquier paciente con náuseas, vómitos o malestar mientras toma inhibidores de SGLT2, y los inhibidores de SGLT2 deben suspenderse si se confirma la acidosis⁴⁷

El riesgo de los inhibidores de SGLT2 con respecto a la CAD se ha demostrado de manera uniforme en ensayos controlados con placebo en diabetes tipo 1. El mayor riesgo de CAD se produjo en estos estudios a pesar de que los participantes con alto riesgo de CAD se excluyeron al inicio del estudio y se incluyeron esfuerzos sustanciales para mitigar este riesgo, sin resultado. Por tanto, se desaconseja el uso no indicado en la etiqueta en la diabetes tipo 1⁴⁸

Amputaciones: en comparación con algunos agentes para la diabetes orales e inyectables, los inhibidores de SGLT2, en particular la canagliflozina, se asocian con un mayor riesgo de amputación⁴⁹

En dos ensayos aleatorizados que evaluaron canagliflozina versus placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y ECV establecida (o con mayor riesgo de ECV)⁵⁰, hubo un aumento de aproximadamente el doble del riesgo de amputaciones de miembros inferiores (predominantemente en el dedo del pie y el mediopié) en pacientes que toman canagliflozina (incidencia de amputación 5,9 y 2,8 por 1000 pacientes-año para los pacientes que toman canagliflozina y placebo, respectivamente, en el primer ensayo, y 7,5 y 4,2 por 1000 pacientes-año, respectivamente, en el segundo ensayo)⁵¹. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 5,7 y 2,1 años, respectivamente. Los pacientes con antecedentes de amputación previa, enfermedad vascular periférica y neuropatía tenían mayor riesgo de amputación.

En un estudio de farmacovigilancia de más de ocho millones de informes de seguridad de casos, se notificaron 79 amputaciones de miembros inferiores asociadas con el uso de inhibidores de SGLT2 desde 2013. Se notificó un aumento del riesgo de amputaciones de miembros inferiores con canagliflozina (índice de notificación proporcional [PRR] 7,09, IC del 95% 5,25-9,57) y empagliflozina (PRR 4,96, IC del 95% 2,89-8,50), aunque el número absoluto de amputaciones de miembros inferiores notificadas fue bastante bajo (56 y 14, respectivamente)⁵². Hubo un aumento significativo del riesgo de amputaciones de dedos con canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina (PRR 8,91, 6,86 y 2,62, respectivamente).

Sin embargo, en un análisis post hoc del ensayo cardiovascular con empagliflozina, no hubo un aumento del riesgo de amputación de miembros inferiores⁵³. De manera similar, en el ensayo de resultados renales, la canagliflozina no se asoció con un mayor riesgo de amputación (o fractura) de la extremidad inferior⁹. Sin embargo, el estudio se interrumpió antes de tiempo debido al beneficio y, debido a los hallazgos de ensayos previos con canagliflozina, el protocolo se modificó para emplear una estrategia de mitigación de riesgos en la que se realizaba un examen de los pies en cada visita del estudio y se interrumpía la medicación del estudio si existía riesgo. estuvieron presentes factores para la amputación.

3. METODOLOGÍA

3.1 Criterios de consideración de estudios para la revisión

3.1.1 Tipos de estudios

La presente revisión consideró a todos los ECA que evaluaron el efecto de empagliflozina y canagliflozina vs placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca. Se consideró ECA como al estudio en el que los sujetos de investigación fueron asignados de manera aleatoria a cualquier de los tratamientos.

3.1.2 Tipo de participantes

Se consideró a los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Con o sin diabetes mellitus tipo 2 En los estudios que obviaron dicho reporte se asumió como un diagnóstico clínico realizado previo a la intervención.

3.1.3 Tipo de intervención

Cualquier ensayo clínico aleatorizado y controlado a doble ciego que comparó la terapia de empagliflozina y canagliflozina frente a la terapia con placebo.

3.1.4 Resultados al evaluar el tratamiento

Hospitalización por ICC: se trata de aquellos pacientes incluidos en los estudios con la patología pero que en transcurso requieren un ingreso hospitalario por empeorar o aparecer insuficiencia cardiaca en los participantes.

Mortalidad cardiovascular: Se trata de los pacientes que fallecieron en el transcurso que estaban recibiendo la terapia o placebo, por complicaciones cardiovasculares.

3.2 Métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos sin restricción de idioma:

a) CENTRAL (The Cochrane Library)

b) PubMed

c) NEJM

3.3 Recolección de datos y análisis

3.3.1 Selección de los estudios

Los estudios seleccionados fueron revisados de forma independiente por el tesista y un segundo revisor. Las discrepancias fueron resueltas mediante discusión y a cargo de un tercer revisor. No hubo cegamiento de autoría ni de la evaluación de resultados.

Se revisó de forma inicial el título, resumen y texto completo del estudio.

Los estudios relevantes fueron seleccionados y buscados como texto completo. En caso de diferencias, se discutió y llegó a un acuerdo con apoyo del tercer revisor.

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparen la eficacia de la empagliflozina y canagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Criterios de exclusión

- Estudios de cohortes, casos y controles, analítico transversales, reporte de casos, resúmenes de congreso, revisiones narrativas o sistemáticas, carta al director.

3.3.2 Manejo y extracción de datos

Los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos de manera original e independiente a cargo del tesista más un revisor en una hoja de Microsoft Excel 2016. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor. La información extraída de los artículos fue autor, año de publicación, título, población, tipo de intervención, comparación, y demás variables desenlace. La revisión de la base de datos se hizo teniendo en cuenta las recomendaciones PRISMA 2009⁵⁴.

Se extrajeron los siguientes datos:

Participantes:

- Pacientes \geq a 18 años con diagnóstico de ICC c/s antecedentes cardiovasculares, con una TFG \geq 30 ml / min / 1,73 m².
- Hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 \geq 10 años (glucohemoglobina \geq 7,0% y \leq 10,5% y TFG $>$ 30 ml / min / 1,73 m², NYHA $<$ IV
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca (NYHA II-IV) con FEVI \leq 40% y DM2 o prediabetes.

Intervenciones:

- Tipo de agente farmacológico usado (Empagliflozina y Canagliflozina).
- Dosis (Empagliflozina 10mg, Canagliflozina 100 o 300mg)

- Frecuencia (número de veces que un medicamento se administra en 24 horas)
- Vía de administración (oral)
- Duración del tratamiento (depende de cada ECA)

Medidas de resultado:

- Muerte CV u hospitalización por IC
- Volumen tele sistólico del VI
- Concentración plasmática de NT-proBNP

3.3.3 **Evaluación de la heterogeneidad**

Se buscó heterogeneidad entre los estudios, se consideró diferencias metodológicas y clínicas, incluido el tratamiento previo para su ICC. Estadísticamente se encontró con el software RevMan 5.4.1 dando un valor del 0% (estudios homogéneos).

3.3.4 **Evaluación y reposte de sesgos**

El riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados se realizó con el software de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane RevMan 5.4.1 (55). En caso de duda o desacuerdo, fueron consultados a un tercer revisor.

Se evaluaron los siguientes criterios:

Sesgo de selección: Evalúa las diferencias entre las características basales de los grupos comparados.

Sesgo de realización: Evalúa las diferencias entre la atención que se le brinda a cada grupo comparado o en la exposición a factores diferentes a la intervención.

Sesgo de detección: Diferencias en cómo se determinaron los resultados.

Sesgo de desgaste: Diferencias entre grupos en cuanto al abandono del estudio.

Sesgo de notificación: Diferencias sistemáticas en cuanto a los hallazgos presentados y no presentados.

Según estos criterios los estudios se clasificarán en: (1) bajo riesgo de sesgo; (2) riesgo poco claro de sesgo y (3) alto riesgo de sesgo.

3.4 Plan de análisis de datos

Se resumieron los estudios que evaluaron resultados similares. Para los datos dicotómicos se calculó el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

La heterogeneidad fue evaluada mediante el estadístico I² y se utilizó modelos de efectos aleatorios. El sesgo de publicación (hace referencia a la publicación de resultados negativos lo que ocasiona un déficit de resultados nulos) no fue evaluado debido a que el número de estudios agrupados para cada metaanálisis fue menor de diez. Los datos fueron procesados utilizando el are RevMan 5.4.1

3.5 Aspectos éticos

El presente estudio contó con la aprobación por parte de la Oficina de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca.

4. RESULTADOS

4.1 Características de los estudios

En la revisión sistemática de 3 bases de datos se encontraron un total de 755 títulos, se eliminaron 27 duplicados quedando 728, se excluyeron 682 artículos tras leer el título, de los restantes se eliminaron 31 después de leer el resumen y 8 luego de leer el texto completo, se incluyeron 7 artículos que cumplieron los criterios de inclusión. Figura 1.

Todos los artículos fueron ECA controlados a doble o triple ciego.

En relación a la población de estudio de los ECA se incluyen en la tabla 1 y 2.

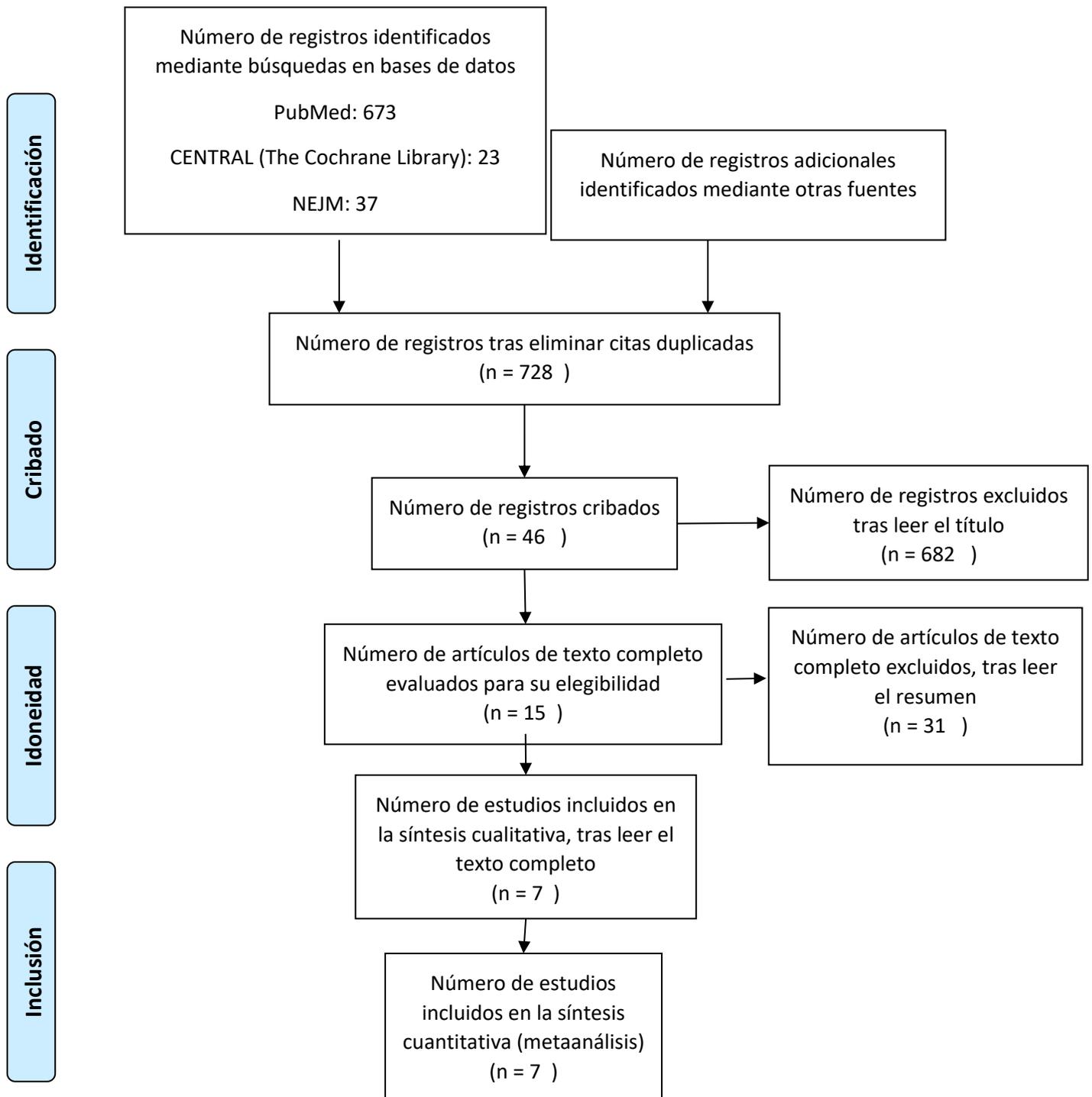


Figura 1. Diagrama de flujo (selección de estudio)

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

AUTOR	Año	Diseño del estudio	Principales criterios de inclusión	Principales criterios de exclusión	Poblac	Intervención	Dosis	Comparador	Periodo de seguimiento	Resultado primario	Conclusión
Santos-Gallego, et al.	2021	ECA doble ciego	Pacientes con falla cardíaca con FE _r no diabéticos, > 18 años con diagnóstico de insuficiencia cardíaca (NYHA II-III); FEVI <50%; síntomas estables y tratamiento médico en los últimos 3 meses.	diabetes por historial médico o por el ADA, SICA, TFG<30 ml / kg / min	84	Empagliflozina	10 mg una vez al día	Placebo	6 meses	Volumen telediastólico y sistólico del VI	La empagliflozina mejora significativamente los volúmenes del VI, la masa del VI, la función sistólica del VI, la capacidad funcional y la calidad de vida en comparación con el placebo
Fitchtt, et al.	2017	ECA	Pacientes con DM2 (HbA1C 7-10% y TFG<30 ml / min / 1,73 m ²), con ECV aterosclerótica establecida; La IC no fue requerida ni excluida como criterio de elegibilidad.	TFGe< 30 ml / min / 1,73 m ² , pacientes sin DM2	7020	Empagliflozina	10 o 25mg una ves al día	Placebo	3,1 años	Muerte CV u hospitalización por IC	La empagliflozina mejoró constantemente los resultados de la insuficiencia cardíaca tanto en pacientes con riesgo bajo como alto de insuficiencia cardíaca.
Rådholm, et al.	2018	ECA	Hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 ≥10 años(glucohemoglobina ≥7,0% y ≤10,5% y TFG>30 ml / min / 1,73 m ² , NYHA < IV	Se excluyeron los pacientes con IC de clase IV de la NYHA	10142	Canagliflozina	100 mg las primeras 13 ss, luego 300mg una vez al día	Placebo	188,2 semanas	Muerte CV u hospitalización por IC	la canagliflozina redujo el riesgo de muerte cardiovascular o insuficiencia cardíaca hospitalizada, en pacientes con DM2 y un riesgo CV elevado.

Mahaffey, et al.	2019	ECA doble ciego	≥30 años, con DM2 con un nivel de HBA1 del 6,5% al 12,0% y ERC, con (Prevención secundaria) o sin antecedente de enfermedad CV (Prevención primaria).	DM1, enfermedad renal no diabética, Hipertensión no controlada	4401	Canagliflozina	100 mg una vez al día	Placebo	2,62 años	Muerte CV u hospitalización por IC	Canagliflozin redujo significativamente los riesgos cardiovasculares y renales en participantes con y sin enfermedad cardiovascular previa
M Y Lee, et al.	2020	ECA doble ciego	Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca (NYHA II-IV) con FEVI ≤ 40% y DM2 o prediabetes.	DM 1, TFG <30 ml / min / 1,73 m2 y antecedentes de cetoacidosis diabética	105	Empagliflozina	10mg una vez al día	Placebo	36 semanas	Volumen tele sistólico del VI	La empagliflozina redujo los volúmenes del VI en pacientes con HFREF y diabetes tipo 2 o prediabetes
Packer, et al.	2020	ECA de fase 3 de grupos paralelos	Adultos ≥18 años con , NYHA II-IV, que reciben la terapia adecuada	Enfermedades o tratamientos que modifiquen el curso clínico o la tolerabilidad del fármaco	3730	Empagliflozina	10mg una vez al día	Placebo	38 meses	Muerte CV u hospitalización por IC	La empagliflozina reduce el riesgo del resultado primario independientemente de la diabetes.
Januzzi, et al.	2020	ECA	≥30 años con antec. de enfermedad cv o ≥ 50 años de edad con > 2FR enfermedad cv. TFG > 30 ml / min / 1,73 m2 y DM2	DM 1, TFG <30 ml / min / 1,73 m2 y	4.330	Canagliflozina	100 o 300 mg una vez al día	Placebo	6 años	concentración plasmática de NT-proBNP	Canagliflozin redujo las concentraciones de NT-proBNP, y como consecuencia una disminución del 10,4 % de hospitalizaciones por IC.

Tabla 2. Características de la población de los estudios incluidos

AUTOR	Año	Grupo de estudio	Edad	Femenino (%)	NYHA	Antecedentes de enfermedad cardiovascular (%)	FEVI (%)	ICC (%)	Valor inicial del NT-proBNP pg/ml	Diabetes (%)	TFG basal ml/min/1.73m ³	ERC (%)	Terapia farmacológica previa	Resultado de hospitalización por IC (%)	Resultado Mortalidad CV
Santos-Gallego, et al.	2021	Empagliflozina	64.2 ± 10.9	36	NR	NR	B: 36.2 ± 8.2. F: 42.2 ± 9.2	42(100)	NR	0	80 ± 21	NR	Diuretics: 59%. B-bloc: 86%. IECA/ARA II: 38%. BCCa: 12%. Estat: 79%. AntiPQ: 69%. Anticoag: 24%	0	0
		Placebo	59.9 ± 13.1	35,7	NR	NR	B: 36.5 ± 8. F: 36.3 ± 8.5	42 (100)	NR	0	83 ± 23	NR	Diuretics: 62%. B-bloc: 90%. IECA/ARA II: 45%. BCCa: 12%. Estat: 71%. AntiPQ: 62%. Anticoag: 21%	4,7	2,5
Fitchtt, et al.	2017	Empagliflozina	63,0 (8,5)	53,9	NR	49,0	NR	462 (6,6)	NR	100	78,3 (21,0)	NR	Diurético: 28,4%. B-bloc: 42,3%. BCCa: 21,2%. IECA: 52,5%.	1,8	3,2
		Placebo	63,1 (8,8)	76,8	NR	24,4	NR	244 (3,5)	NR	100	66,5 (20,2)	NR	Diurético: 13,6%. B-bloc: 20,7%. BCCa: 10,8%. IECA: 25,8%.	3,2	5,3
Rådholm, et al.	2018	Canagliflozina	Con IC: 64,1 (8,3); Sin IC: 63,1 (8,3)	20,1	< IV	37,0	NR	803 (7,9)	NR	100	72,7 (19,5)	NR	Diurético: 25%. SRAA: 45.8 %. B-bloc: 30% . Estatina:42.7 %. Antitromb: 41.8 % Insulina: 28.5%. Metfor: 43.8%. Sulfonilu: 24.9 %	con IC: 14,1 ; Sin con IC: 24,3 IC: 4,3 ; Sin IC: 9,8	

	Placebo	Con IC: 63,4 (8,3); Sin IC: 63,5 (8,2)	15,7	< IV	28,6	NR	658 (6,5)	NR	100	73,3 (19,8)	NR	Diurético: 19,3% SRAA: 34,2 %. B- bloc: 23,5% . Estatina: 32,2%. con IC: 28,1 ; Sin con IC: 31,6 Antitromb: 31,9% IC: 5,7 ; Sin IC: 9,9 Insulina: 21,7%. Metfor: 33,3%. Sulfonilur: 18,1%		
Mahaffey, 2019 et al.	Canagliflozina	PP: 61.1±9.7. PS: 64.6±8.2	17,3	NR	25,3	NR	14,9	NR	100	PP: 57.1±18.7 PS: 55.6±17.6	100	Diurético: 23,3%. Inh RAAS: 50 %. Insulina: 33% Sulfoniluria: 13,9% Metf: 29%. GLP-1: 2%. DPP-4 i: 8,6 %. Estatina: 35%. Antitrom: 30,5%.	4,0	5,0
	Placebo	PP: 61.7±9.4. PS: 64.6±8.9	16,6	NR	25,2	NR	14,7	NR	100	PP: 56.6±18.4. PS: 55.5±18.2	100	Diurético: 23,4%. Inh RAAS: 49,9%. Insulina: 32,5%. Sulfoniluria: 14,9% Metf: 28,8%. GLP-1: 2,1%. DPP-4 i: 8,5%. Estatina: 34%. Antitrom: 29,2%.	6,4	6,4
M Y Lee, et al.	2020 Empagliflozina	68.2 (11.7)	18 (34,6)	II: 71,2 % III: 28,8% IV: 0%	75	B: 31.7 (9.9). F: 33.5 (10.3)	100	475 (198- 1117)	40 (76.9)	68.3 (22.4)	NR	Diuretc asa: 59,6%. IECA: 48,1%. ARA II: 5,8% B- bloc: 88,5%. Antagt receptor mineraloct: 61,5%.	NR	NR
	Placebo	69.2 (10.6)	10 (18,9)	II: 83% III: 17% IV: 0%	86,8	B: 33.0 (9.5) F: 34.2 (9.7)	100	466 (156- 1148)	42 (79.2)	64.1 (22.0)	NR	Diuretc : 54,7%. IECA: 45,3%. ARA II: 22,6%	NR	NR

												B-bloc: 94,3%. Antag receptor mineralo: 58,5%.			
Packer, et al.	2020	Empagliflozina	67,2 (10,8)	23,5	II: 75,1% III: 24,4% IV: 0,5%	31	27.7 (6)	100	1887 (1077–3429)	49,8	61.8 (21.7)	NR	ACEi or ARB without: 70.5% ACEi or ARA with ARNI: 18.3% MRA: 70.1%	13,2	10,0
		Placebo	66,5 (11,2)	24,4	II: 75% III: 24,4% IV: 0,6%	30,7	27.2 (6.1)	100	1926 (1153–3525)	49,8	62.2 (21.5)	NR	IECA or ARB without: 68.9% IECA or ARB with ARNI: 20.7% MRA: 72.6%	18,3	10,8
Januzzi, et al.	2020	Canagliflozina	62,8 (7,9)	33	NR	100	NR	13	125 (81-187)	100	77,1 ((18,8)	NR	Diureticos: 46%	Redujo en 10,4%	NR
		Placebo	62,5 (7,8)	33	NR	100	NR	15	125 (81-187)	100	76,8 (18,9)	NR	Diuréticos: 46%		NR

4.2 Respecto a las medidas del resultado

Cuatro estudios evaluaron la reducción del riesgo cardiovascular (disminución del ingreso hospitalario por ICC y reducción de la mortalidad) (56) (57) (58) (59) con o sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, TFG \geq 30 ml/min/1,73m²

2 ECA evaluaron la disminución del volumen telediastólico y telesistólico y como consecuencia la disminución del ingreso hospitalario a causa de la ICC (60) (61)

Otros 2 ECA además evaluaron la reducción de los valores del NT-proBNP en relación con la reducción de pacientes con ICC (7) (62) .

4.3 Riesgo de sesgo

Todos los artículos son ECA aleatorizados y controlados a doble ciego o triple ciego, por lo que demostraron bajo riesgo de sesgo. Figura 2.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fitchett, et al. 2017	+	?	+	+	+	+	+
Mahaffey, et al. 2019	+	?	+	+	?	+	+
M Y Lee, et al. 2020	+	+	+	+	+	+	?
Packer, et al. 2020	+	+	+	+	+	+	+
Rådholm, et al. 2018	+	+	+	+	+	+	+
Santos-Gallego, et al. 2021	+	?	+	+	+	+	?

■ Low risk of bias
■ Unclear risk of bias
■ High risk of bias

Figura2. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores acerca de cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido

4.4 Efecto sobre los resultados estadísticos

Al analizar los estudios mediante el software de colaboración Cochrane RevMan 5.4.1 se encontraron los siguientes resultados:

Se analizaron los ECA que comparaban la empagliflozina vs placebo, se encontró que existe una diferencia significativa en la reducción del riesgo cardiovascular, reducción la hospitalización en a causa de la insuficiencia cardiaca (HR: 0,65, IC: 95%: 0,55 a 0,76). Figura 3. Y una disminución en la muerte cardiovascular (HR: 0,77, IC: 95%, 0,66 a 0,91) Figura4.

Se analizaron los ECA que comparaban la canagliflozina vs placebo, se encontró que existe una diferencia significativa en la reducción del riesgo cardiovascular, reducción la hospitalización en a causa de la insuficiencia cardiaca (HR: 0,60, IC: 95%: 0,47 a 0,76). Figura 5. Y una disminución en la muerte cardiovascular (HR: 0,77, IC: 95%, 0,62 a 0,98) Figura 6.

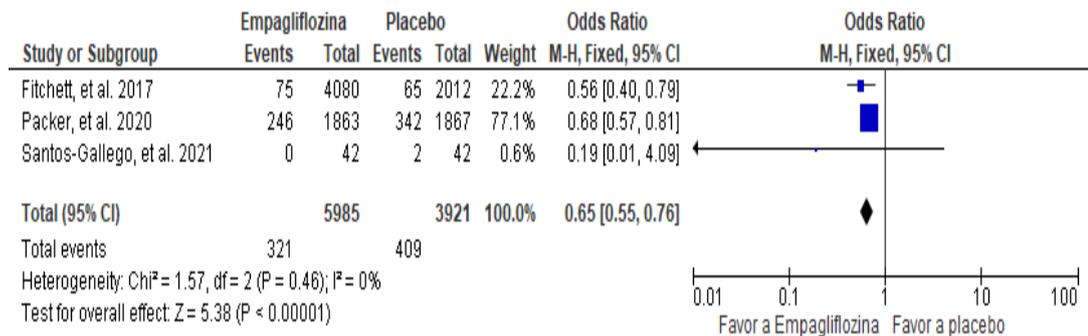


Figura 3. Hospitalización por insuficiencia cardiaca con empagliflozina vs placebo

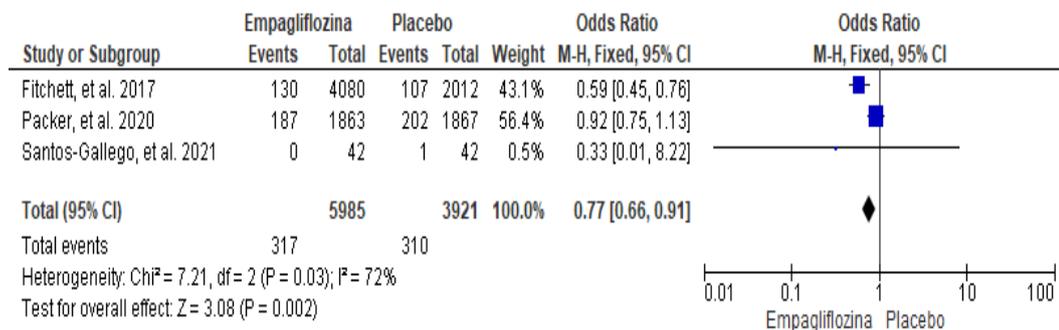


Figura 4. Muerte cardiovascular con empagliflozina vs placebo

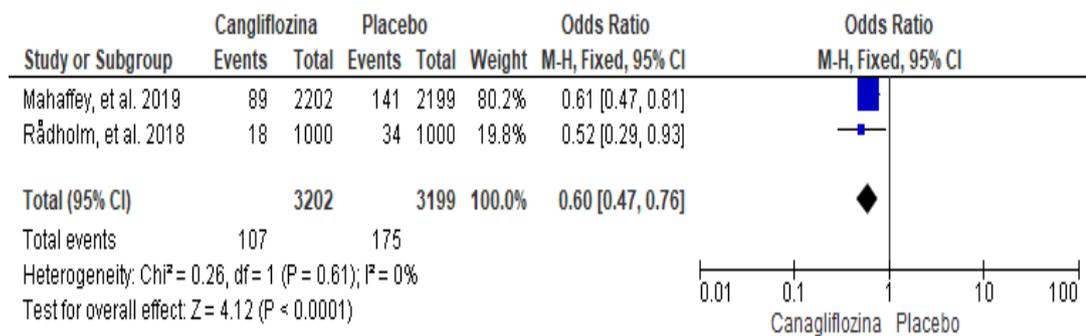


Figura 5. Hospitalización por insuficiencia cardiaca con Canagliflozina vs placebo

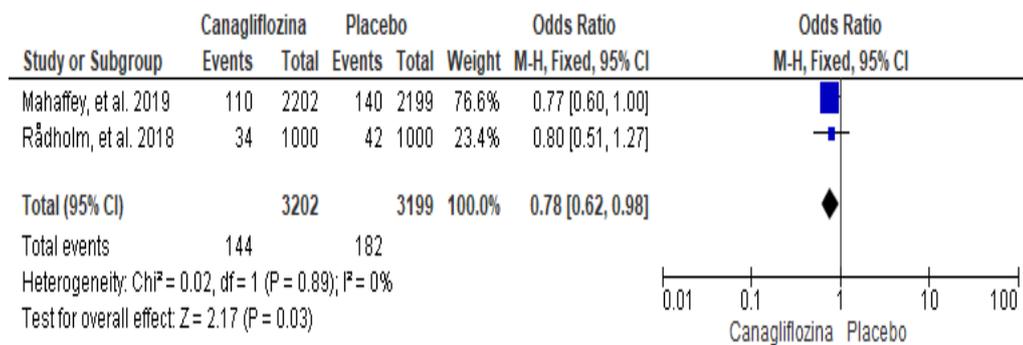


Figura 6. Muerte cardiovascular con empagliflozina vs placebo

5. DISCUSIÓN

Hallazgos principales

En la presente revisión sistemática y meta-análisis en el que se incluyeron 7 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, para el análisis se ha empleado una puntuación de riesgo de IC validada para determinar el beneficio de la empagliflozina y canagliflozina en el riesgo cardiovascular, cuatro estudios evaluaron la reducción del riesgo cardiovascular^{56, 57, 58, 59} con o sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y una TFG ≥ 30 ml/min/1,73m², en estos ensayos clínicos como resultado primario fue la hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular, en los que tanto la empagliflozina como la canagliflozina demostraron beneficio. Estos se compararon para obtener un índice de riesgo (OR) general con un intervalo de confianza del 95%, en los estudios que utilizaron como terapia la empagliflozina se obtuvieron los siguientes resultados para hospitalización por falla cardíaca (HR: 0,65, IC: 95%: 0,55 a 0,76), esto indica que efectivamente hay un beneficio del 35% de manera significativa de los pacientes que reciben como terapia empagliflozina vs a los que lo hicieron con placebo; lo mismo se hizo con los estudios utilizaron la canagliflozina obteniéndose los siguientes resultados (HR: 0,60, IC: 95%: 0,47 a 0,76), mostrándonos también de forma significativa un beneficio en las hospitalizaciones por falla cardíaca en este caso del 40% en relación a los que usaron placebo; si comparamos ambos resultados la canagliflozina da un beneficio de 5% más que la empagliflozina, estos hallazgos se deben a que estos fármacos también reducen el volumen telesistólico y telediastólico y un aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo^{7, 60}, y otra de las explicaciones que podemos encontrar a este efecto es que también estos inhibidores de la SGLT 2 disminuyen los valores del NT-proBNP y como consecuencia una disminución del en un 10,4 % de las hospitalizaciones según el estudio de Januzzi⁶², además, SGLT2i inhibe el intercambiador de sodio / hidrógeno 1 y 3, lo que reduce los niveles de sodio y calcio en

el corazón y el riñón, respectivamente, estos intercambiadores están asociados con fibrosis, hipertrofia y retención de sodio en el corazón²² y muerte cardiovascular. También se compararon los ECA que como resultado primario fue la muerte cardiovascular^{7, 58, 63, 60, 61} los resultados de los ECA que utilizaron como terapia la empagliflozina dieron como resultado (HR: 0,77, IC: 95%, 0,66 a 0,91), por lo tanto los pacientes que utilizaron a este fármaco, de manera significativa tienen una reducción de la mortalidad cardiovascular del 23% en comparación de los que usaron placebo; los que utilizaron la canagliflozina se obtuvo (HR: 0,78, IC: 95%, 0,62 a 0,98) con una confianza del 95 % se puede afirmar que la canagliflozina disminuye la mortalidad cardiovascular en un 22% en comparación de los que se trataron con placebo; se observa que no hay mucha diferencia en la utilización de empagliflozina o canagliflozina, se requerirán más estudios en los que se comparen ambos fármacos (empagliflozina vs canagliflozina).

El presente análisis de estos ECA confirma que la empagliflozina y canagliflozina tienen un efecto terapéutico importante y fuerte, reduciendo la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, por lo tanto, estos ensayos respaldan el uso de estos SGLTi en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Algunos estudios incluyeron pacientes con y sin insuficiencia cardiaca y comparado con los otros estudios de similar característica también se mostró una reducción en el riesgo cardiovascular⁵⁸.

Ya anteriormente en 2019, la Asociación Estadounidense de Diabetes actualizó el consenso de 2018 sobre hiperglucemia, recomendando principalmente SGLT2i en pacientes con diabetes y falla cardiaca⁶⁴. Sin embargo, desde el último año se han publicado numerosos ensayos en pacientes con IC sin diabetes.

Significado en la práctica clínica

Los resultados del presente estudio pueden ser utilizados para futuras revisiones de otros ensayos clínicos o revisiones sistemáticas en los que incluyan otras variables, ya que estos fármacos son relativamente nuevos en el mercado. La factibilidad del estudio se ve respaldada con los resultados del presente estudio.

6. CONCLUSIÓN

La empagliflozina y canagliflozina redujeron significativamente el riesgo cardiovascular tanto la hospitalización por ICC y reducción de la mortalidad, en pacientes incluso que no tenían enfermedad cardiovascular previa.

7. FINANCIAMIENTO

La revisión sistemática y meta-análisis fue autofinanciada

8. CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Verma S, McMurray J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 August;; p. 2108-2117.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K. Canagliflozin y eventos cardiovasculares y renales en la diabetes tipo 2. *N Engl J Med*. 2017;; p. 644-657.
3. Wilding JP WVSNPA. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *PubMed*. 2012 Mar;; p. 405-415.
4. Schernthaner G GJRJGM. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013. 2013.
5. Cefalu WT LLYKAPNL. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Jul.
6. Zinman B WCLJFD. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep.
7. Packer M ASBJFGPSCP. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Aug.
8. Zannad F FJPS. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020 Aug;(819).
9. Perkovic V JMNBS. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr.
10. Ghezzi C, Loo D. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018; . 61: p. 2087-2097.
11. DeSantis A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Uptodate*. 2020 oct.
12. Nagahisa T, Saisho Y. Potential of sgl2 inhibitors and glp-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2019; 10: p. 1733-1752.
13. Buse J, Wexler D, Tsapas A, Rossing P. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the american diabetes association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetología*. 2020; 63: p. 221-228.
14. DeFronzo R, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: p. 3169-3176.
15. Norton L, Shannon C, Fourcaudt M. Sodium-glucose co-transporter (sglt) and glucose transporter (glut) expression in the kidney of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Obes. Metab*. 2017; 19: p. 1332-1326.

- 16 Clar C, Gill J, Court R. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus'. Medline. 2012 Oct.
- 17 Jardine M, Zhou Z, Mahaffey K. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: A secondary analysis of the credence randomized trial. J. Am. Soc. Nephrol. 2020; 31: p. 1128-1139.
- 18 Neuen B, Yung T, Heerspink H, Neal B. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7: p. 845-854.
- 19 McGill j, Subramanian S. Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. Am. J. Cardiol. 2019; 124: p. 45-52.
- 20 S.R. Kim SGLSHKJHKea. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. Nat. Commun. 2020.
- 21 B. Lin NKYHDSKTKUea. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. Cardiovasc. Diabetol. 2014.
- 22 P. Grubic' Rotkvic' MCB,ea. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors' mechanisms of action in heart failure. World J. Diab.. 2020.
- 23 M.R. Cowie MF. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat. Rev. Cardiol. 2020.
- 24 Zaccardi F WDHZ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Epub. 2013 May.
- 25 Canaglifozin (Invokana) for type 2 diabetes. Med Lett Drugs Ther. 2013 May;55(1416):37-9..
- 26 Furtado RHM BMRIZTMO. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. Circulation. 2019 Mar.
- 27 Cannon CP PRDJSMJHS. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 sep;(1425).
- 28 Zelniker T, Wiviott S, Raz lyc. Inhibidores de SGLT2 para la prevención primaria ysecundaria de los resultados cardiovasculares y renales en la diabetes tipo 2: unarevisión sistemática y un metanálisis de ensayos de resultados cardiovasculares. Lancet. 2019.
- 29 Filion KB LLYOyc. Inhibidores del cotransportador de glucosa de sodio 2 yriesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores: estudio de cohorte retrospectivocon múltiples bases de datos. BMJ. 2020.
- 30 Zelniker TA WSRIIKGE. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019 Nov.

- 31 Zelniker TA WSRIIKGE. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019.
- 32 Zelniker T, Wiviott S. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *THE LANCET*. 2019 November; 393: p. 31-39.
- 33 Wanner C ISLJFD. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jun.
- 34 Hollander P LJHJyc. Ertugliflozina comparada con glimepirida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina: el estudio aleatorio VERTIS SU. *Diabetes Ther*. 2018.
- 35 Musso G GRM.. Un enfoque novedoso para controlar la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: inhibidores del cotransporte de sodio y glucosa (SGLT): revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorizados. *Ann Med*. 2012.
- 36 <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm475553.htm>. [Online]. [cited 2021 Feb 09].
- 37 [Online]. [cited 2021 Feb 09. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm>].
- 38 [Online]. [cited 2021 Feb 09. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm380829.htm>].
- 39 Weir MR JAGR. Efecto de la canagliflozina sobre la presión arterial y eventos adversos relacionados con la diuresis osmótica y la reducción del volumen intravascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *J Clin Hypertens*. 2014.
- 40 Titusville NJJP. Invokana (canagliflozin). [Online].; 2016. Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204042s015s019lbl.pdf.
- 41 Nadkarni GN FR. Lesión renal aguda en pacientes que toman inhibidores de SGLT2: un análisis de propensión equiparada. *Diabetes Care*. 2017.
- 42 Watts NB BJ. Efectos de la canagliflozina sobre el riesgo de fractura en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Clin Endocrinol Metab*. 2016.
- 43 Fralick M KSSSyc. Riesgo de fractura después del inicio del uso de canagliflozina: un estudio de cohorte. *Ann Intern Med*. 2019.
- 44 Tang HL LDZJyc. Falta de evidencia de un efecto dañino de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) sobre el riesgo de fractura en pacientes con diabetes tipo 2: una red y un metanálisis acumulativo de ensayos controlados aleatorios. *Diabetes Obes Metab*. 2016.
- 45 Liu J LLLSyc. Inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa y el riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes tipo 2: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Diabetes Obes Metab*. 2020.
- 46 Douros A LLMyc. Inhibidores del cotransportador-2 de glucosa y sodio y el riesgo de cetoacidosis diabética: un estudio de cohorte multicéntrico. *Ann Intern Med*. 2020.

- 47 [Online]. [cited 2021 Feb 09. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>.
.
- 48 Taylor SI BJRK. Los inhibidores de SGLT2 pueden predisponer acetoacidosis. Clin Endocrinol Metab. . 2015.
- 49 Ueda P SHMM. Inhibidores del cotransportador de glucosa desodio 2 y riesgo de eventos adversos graves: estudio de cohorte basado en registros anivel nacional. BMJ. 2018.
- 50 Neal B PVMD. Fundamento, diseño y características iniciales del estudio de evaluación cardiovascular . CANagliflozin-Renal (CANVAS-R): un ensayo aleatorizado controlado con placebo. Diabetes Obes Metab. 2017.
- 51 [Online]. [cited 2021 Feb 09. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>.
.
- 52 Khouri C CJRM. Inhibidores de SGLT-2 y el riesgo de amputación de miembros inferiores: ¿Es esto un efecto de clase? Diabetes Obes Metab. 2018.
- 53 Inzucchi SE IHPEZ. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG . OUTCOME Trial. Diabetes Care. 2018.
- 54 David Moher ea. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA . Statement. 2009.
- 55 Centro Cochrane Iberoamericano t. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones . v541. Última actualización set, 2019.
- 56 David Fitchett ea. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure . hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. 2017.
- 57 K Rea. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. . 2018.
- 58 K WMea. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and . Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. 2019.
- 59 Packer ea. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. 2020.
.
- 60 Santos-Gallego ea. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and . Reduced Ejection Fraction. 2021.
- 61 M Y Lee ea. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or . Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). 2021.
- 62 Januzzi ea. Effects of Canagliflozin on Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Implications for . Cardiovascular Risk Reduction. 2020.
- 63 D. Fitchett BZCWJMLSHASea. Eur. Herat. 2016.
.
- 64 J.B. Buse DJWATPRGMCMea. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A. Diabetes . Care. 2021.

- 65 Wiviott SD RIBM. Dapagliflozina y resultados cardiovasculares en ladiabetes tipo 2. N Engl J Med. 2019.
. .
- 66 Heerspink HJL SBCRR. Dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica. N Engl J Med. 2020.
. .
- 67 Cannon CP PRDJS. Resultados cardiovasculares conertugliflozina en la diabetes tipo 2. N Engl J Med.
. 2020.
- 68 Liu XY ZNCRyc. Eficacia y seguridad de los inhibidores delcotransportador de sodio-glucosa 2 en la
. diabetes tipo 2: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios durante 1 a 2 años. 2015.
- 69 Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. American Journal of Cardioligy. 2017 May 29;
. 120.
- 70 Pleniceanu O, Twig G, Tzur D, Gruber N. Kidney failure risk in type 1 vs. type 2 childhood-onset diabetes
. mellitus. Pediatr Nephrol. 2020 Aug.
- 71 Rozman F. Medicina Interna: Elsevier; 2016.
. .
- 72 B. Neal VPKMDdZGFNEea. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N.
. Engl. 2017.
- 73 T.A. Zelniker SDWIRKIELGMPBea. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of
. cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of
cardiovascular outcome trials. The Lancet. 2019.
- 74 S. Verma ASBZAPODFMBea. Empagliflozin reduces the risk of mortality and hospitalization for heart
. failure across Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Score for Heart Failure in Diabetes categories:
Post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Diab. Obes. Metab.. 2020.
- 75 M.R. Cowie MF. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat.
. Rev. Cardiol. 2020.