

Pregunta 1: Uso de iSGLT2 en personas con ICFeR. Tabla de síntesis de la evidencia.

Pregunta Insuficiencia Cardíaca 1					
Población: personas con insuficiencia cardíaca con FE reducida					
Intervención: uso de iSGLT2					
Comparador: placebo o tratamiento convencional					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad	571/5029	668/5069	RR 0.86 (0.77-0.95)	10098 (8 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,c}
Mortalidad CV	441/4874	524/4913	RR 0.85 (0.75-0.96)	9787 (7 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,c}
Mortalidad CV y hospitalización por IC	802/4596	1055/4633	RR 0.77 (0.71-0.83)	9229 (4 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,c}
Calidad de vida*	Media entre 6.54 y 74.9	Media entre 5.02 y 72.59	DMS 0.16 (0.08-0.23)	6877 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Hospitalización por IC	529/4822	733/4860	RR 0.73 (0.66-0.81)	9682 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,c}

*Medida a través de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

^a Riesgo de sesgo de selección en algunos estudios incluidos.

^b Discrepancia en la lista de RCT incluidos por revisiones sistemáticas para el mismo outcome, indicando posible sesgo de publicación.

^c Se sube un nivel por el tamaño del efecto

Resumen de la evidencia

La tabla de evidencia muestra los desenlaces incluidos para esta pregunta: mortalidad, mortalidad cardiovascular (CV), mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, calidad de vida y hospitalización por IC. La calidad de la evidencia se consideró alta para los desenlaces de mortalidad, mortalidad CV, desenlace compuesto de mortalidad CV y hospitalización por IC, y hospitalización por IC, y moderada para calidad de vida^{1,2,3}. Para el desenlace de mortalidad, 8 estudios randomizados fueron incluidos en el meta-análisis¹, con una muestra de 10.098 personas, mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye de manera significativa el riesgo de mortalidad (riesgo relativo [RR] 0,86, 95% intervalo de confianza [0,77 a 0,95]), comparado con su no uso. Para la mortalidad CV, 7 estudios fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 9.787 personas, mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye de manera significativa el riesgo de mortalidad CV comparado con su no uso (RR 0,85 [0,75-0,96]). Cuatro estudios randomizados, con una muestra de 9.229 personas, reportaron el desenlace compuesto por mortalidad CV y hospitalización por IC, mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye de manera significativa el riesgo, comparado con su no uso (RR 0,77 [0,71-0,83]). Tres estudios randomizados, con una muestra de 6.877 personas, reportaron el desenlace calidad de vida, mostrando que el uso de iSGLT2 mejora la calidad de vida en personas con ICFeR, comparado con su no uso (diferencia media estandarizada 0,16 [0,08-0,23])^{2,3}. El uso de iSGLT2 también disminuyó de manera significativa el riesgo de hospitalización por IC comparado con el no uso en este grupo de personas (RR 0,73 [0,66-0,81]).

MATERIAL SUPLEMENTARIO / SUPPLEMENTARY MATERIAL

Consenso multidisciplinario sobre el uso de inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) en la práctica clínica... - S. Cabrera, et al.

Pregunta 2: Uso de iSGLT2 en personas con ICfEc o ICfElr. Tabla de síntesis de la evidencia.

Pregunta Insuficiencia Cardíaca 2					
Población: personas con insuficiencia cardíaca con FE conservada o levemente reducida					
Intervención: uso de iSGLT2					
Comparador: placebo o tratamiento convencional					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad	NR	NR	HR 0.97 (0.89-1.06)	14066 (4 RCT)	⊕⊕○○ Baja ^{a b}
Mortalidad Cardiovascular	NR	NR	HR 0.93 (0.82-1.05)	14066 (4 RCT)	⊕⊕○○ Baja ^{a b}
Mortalidad CV y hospitalización por IC	NR	NR	HR 0.80 (0.74-0.86)	15989 (6 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Hospitalización por IC	NR	NR	HR 0.74 (0.67-0.83)	13059 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Capacidad funcional*	NR	NR	HR 0.80 (0.73-0.87)	12250 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a

NR: No reportado

* Medida a través del New York Heart Association (NYHA)

^a Riesgo de sesgo de reporte en algunos estudios incluidos

^b Imprecisión de resultados

Resumen de la evidencia

La tabla de evidencia muestra los desenlaces incluidos para esta pregunta: mortalidad, mortalidad cardiovascular (CV), mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, capacidad funcional y hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC)^{4,5}. La calidad de la evidencia se consideró baja para los desenlaces de mortalidad y mortalidad CV; y moderada para el desenlace compuesto de mortalidad CV y hospitalización por IC, y hospitalización por IC, y capacidad funcional. Para el desenlace de mortalidad, 4 estudios randomizados fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 14.066 personas con ICfEc o ICfElr, mostrando que no hay una diferencia significativa en el riesgo de mortalidad con el uso de iSGLT2 comparado con su no uso (RR 0,91 [0,89 a 1,06]). Para la mortalidad CV, 4 estudios fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 14.066 personas, mostrando que no hay una diferencia significativa entre el uso y no uso de iSGLT2 para esta población (RR 0,93 [0,82-1,05]). Seis estudios randomizados, con una muestra de 15.989 personas, reportaron el desenlace compuesto por mortalidad CV y hospitalización por IC, mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye de manera significativa el riesgo, comparado con su no uso (RR 0,80 [0,74-0,86]). Tres estudios randomizados, con una muestra de 13.059 personas, reportaron que el uso de iSGLT2 disminuye significativamente el riesgo de hospitalización por IC comparado con su no uso (Hazard ratio (HR) 0,74 [0,67-0,83]). Dos estudios randomizados incluidos en el meta-análisis (12.250 personas incluidas) mostraron que el uso de iSGLT2 disminuye el empeoramiento de la capacidad funcional comparado con su no uso (RR 0,80 [0,73-0,87]).

Pregunta 3: Uso de iSGLT-2 en personas con DM2 para prevención de eventos cardiovasculares. Tabla de síntesis de la evidencia.

Pregunta Diabetes 1					
Población: personas adultas con Diabetes tipo 2					
Intervención: uso de iSGLT2					
Comparador: placebo o tratamiento convencional					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad	3120/40691	2901/34113	RR 0.88 (0.84-0.93)	74804 (13 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a b}
Mortalidad Cardiovascular	1908/40691	1774/34113	RR 0.86 (0.80-0.92)	74804 (13 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a b}
MACE*	3252/34430	2980/27867	RR 0.86 (0.80-0.93)	62297 (7 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a b}
Hospitalización por IC	1606/39053	2084/32500	RR (0.69 (0.65-0.74)	71553 (10 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a b}
Progresión de ERC	739/40041	1020/33489	RR 0.62 (0.56-0.68)	74804 (13 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a b}

*Evento adverso cardiovascular mayor

^a Inclusión de Sotagliflozina (Estudio SCORED)

^b Se sube un nivel por el tamaño del efecto.

Resumen de la evidencia

La tabla de evidencia muestra los desenlaces incluidos para esta pregunta: mortalidad, mortalidad cardiovascular (CV), evento adverso cardiovascular mayor (MACE, definido como infarto agudo cardiaco no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte de causa cardiovascular), hospitalización por IC y progresión de ERC^{6,7}. La calidad de la evidencia se consideró alta para todos los desenlaces incluidos. Para el desenlace de mortalidad, 13 estudios randomizados fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 74.804 personas con DM2, mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye de manera significativa la mortalidad comparado con su no uso (RR 0,88 [0,84-0,93]). Para la mortalidad CV, 13 estudios fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 74.804 personas, también mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye el riesgo de mortalidad CV comparado con su no uso en personas con DM2 (RR 0,86 [0,80-0,92]). Siete estudios randomizados, con una muestra de 62.297 personas, reportaron MACE, mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye de manera significativa el riesgo de evento cardiovascular mayor, comparado con su no uso (RR 0,86 [0,80-0,93]). Diez estudios randomizados, con una muestra de 71.553 personas con DM2, reportaron que el uso de iSGLT2 disminuye significativamente el riesgo de hospitalización por IC comparado con su no uso (RR 0,69 [0,65-0,74]). Trece estudios randomizados incluidos en el meta-análisis (74.804 personas incluidas) mostraron que el uso de iSGLT2 disminuye la progresión de la ERC comparado con su no uso (RR 0,62 [0,56-0,68]).

MATERIAL SUPLEMENTARIO / SUPPLEMENTARY MATERIAL

Consenso multidisciplinario sobre el uso de inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) en la práctica clínica... - S. Cabrera, et al.

Pregunta 4: Uso de iSGLT2 en personas con DM2 para control metabólico. Tabla de síntesis de la evidencia.

Pregunta Diabetes 2					
Población: personas adultas con Diabetes tipo 2					
Intervención: uso de iSGLT2 como tratamiento de segunda línea (Metformina + iSGLT2)					
Comparador: Metformina + Sulfonilureas					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Hemoglobina glicosilada	Cambio entre -0.93 a -0.1	Cambio entre -0.81 a 0.2	DM -0.10 (-0.17, -0.03)	9180 (9 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Peso corporal	Cambio entre -4 a -3	Cambio entre 0.7 a 1.84	DM -4.57 (-5.52, -4.32)	9200 (9 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,b}
Hipoglicemia	238/6260	1251/4534	RR 0.13 (0.10-0.17)	10785 (9 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,b}

^a Riesgo de sesgo de reporte en estudios disponibles.

^b Se sube un nivel por el tamaño del efecto.

Resumen de la evidencia

La tabla de evidencia muestra los desenlaces incluidos para esta pregunta: cambios en hemoglobina glicosilada, disminución de peso corporal y eventos de hipoglicemias⁸. La calidad de la evidencia se consideró alta para disminución de peso corporal y eventos de hipoglicemias, y moderada para control de hemoglobina glicosilada. Para el desenlace de control de hemoglobina glicosilada, 9 estudios randomizados fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 9.180 personas con Diabetes tipo 2, mostrando que el uso de iSGLT2 con metformina disminuye de manera significativa la hemoglobina glicosilada comparado con sulfonilureas y metformina (diferencia media [DM] -0,10 [-0,17 a -0,03]). Para la disminución del peso corporal, 9 estudios randomizados fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 9.200 personas, también mostrando que el uso de iSGLT2 con metformina disminuye de manera significativa el peso corporal comparado con sulfonilureas y metformina en personas con DM2 (DM -4.57 [-5,52 a -4,32]). Nueve estudios randomizados, con una muestra de 10.785 personas, reportaron eventos de hipoglicemias, mostrando que el uso de iSGLT2 con metformina disminuye de manera significativa el riesgo de eventos de hipoglicemias, comparado con sulfonilureas y metformina (RR 0.13 [0.10-0.17]).

Pregunta 5: Uso de iSGLT2 en personas con ERC y DM2. Tabla de síntesis de la evidencia.

Pregunta ERC 1					
Población: personas con ERC y Diabetes Mellitus tipo 2					
Intervención: uso de iSGLT2					
Comparador: placebo o tratamiento convencional					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad	599/10474	683/10457	RR 0.87 (0.78-0.97)	20931 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Mortalidad Cardiovascular	363/10474	434/10457	RR 0.83 (0.72-0.95)	20931 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Progresión de la ERC*	455/10665	659/10530	RR 0.66 (0.58-0.75)	21195 (5 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
ERCT**	368/9797	572/9755	RR 0.60 (0.53-0.69)	19552 (4 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a b}
Hospitalización por IC	643/10474	847/10457	RR 0.74 (0.66-0.81)	20931 (4 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a b}

*Definido como disminución sostenida de VFGe (≥50%), ERCT, VFGe baja sostenida (<15mL/min/1.73mt² o <10mL/min/1.73mt²) o muerte por causa renal.

**ERCT: Enfermedad renal crónica terminal.

^aInclusión de Sotagliflozina (Estudio SCORED)

^b Se sube un nivel por el tamaño del efecto.

Resumen de la evidencia

La tabla de evidencia muestra los desenlaces incluidos para esta pregunta: mortalidad, mortalidad cardiovascular (CV), progresión de la ERC, enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y hospitalización por IC^{6,7,8,9}. Progresión de la ERC fue definido como disminución sostenida de VFGe (≥50%), progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT), VFGe baja sostenida (<15 mL/min/1.73 mt² o <10 mL/min/1.73 mt²) o muerte por causa renal. La calidad de la evidencia se consideró moderada para mortalidad y mortalidad CV, y alta para progresión de la ERC, ERCT y hospitalización por IC. Para el desenlace de mortalidad, 4 estudios randomizados fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 20.931 personas con ERC y DM2, mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye de manera significativa la mortalidad comparado con su no uso (RR 0.87 [0.78 a 0.97]). Para la mortalidad CV, 4 estudios fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 20.931 personas, también mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye el riesgo de mortalidad CV comparado con su no uso en personas con ERC y DM2 (RR 0.83 [0.72-0.95]). Cinco estudios randomizados, con una muestra de 21.195 personas, reportaron progresión de la ERC, mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye de manera significativa el riesgo de evento adverso renal mayor, comparado con su no uso (RR 0.60 [0.58-0.75]). Cuatro estudios randomizados, con una muestra de 19.552 personas con ERC y DM2, reportaron que el uso de iSGLT2 disminuye significativamente el riesgo de ERCT comparado con su no uso (RR 0.60 [0.53-0.69]). Cuatro estudios randomizados incluidos en el meta-análisis (20.931 personas incluidas) mostraron que el uso de iSGLT2 disminuye el riesgo de hospitalización por IC comparado con su no uso (RR 0.74 [0.66-0.81]).

MATERIAL SUPLEMENTARIO / SUPPLEMENTARY MATERIAL

Consenso multidisciplinario sobre el uso de inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) en la práctica clínica... - S. Cabrera, et al.

Pregunta 6: Uso de iSGLT-2 en personas con ERC sin diabetes mellitus tipo 2. Tabla de síntesis de la evidencia.

Pregunta ERC 2					
Población: personas con ERC no diabética					
Intervención: uso de iSGLT2					
Comparador: placebo o tratamiento convencional					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad	64/2476	77/2491	RR 0.84 (0.60-1.18)	4967 (2 RCT)	⊕⊕○○ Baja ^{a b}
Mortalidad Cardiovascular	26/2476	25/2491	RR 1.04 (0.59-1.83)	4967 (2 RCT)	⊕⊕○○ Baja ^{a b}
Progresión de la ERC*	29 por 1000	53 por 1000	RR 0.69 (0.57-0.82)	15604 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
ERCT**	24-25 por 1000	31-39 por 1000	RR 0.72 (0.56-0.91)	4967 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Hospitalización por IC	50/2476	53/2491	RR 0.95 (0.65-1.40)	4967 (2 RCT)	⊕⊕○○ Baja ^{a b}

*Definido como disminución sostenida de VFGe ($\geq 50\%$), ERCT, VFGe baja sostenida ($< 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{mt}^2$ o $< 10\text{mL}/\text{min}/1.73\text{mt}^2$) o muerte por causa renal.

**ERCT: Enfermedad renal crónica terminal.

^a Bajo número de estudios disponibles

^b Imprecisión de resultados

Resumen de la evidencia

La tabla de evidencia muestra los desenlaces incluidos para esta pregunta: mortalidad, mortalidad cardiovascular (CV), progresión de la ERC, enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y hospitalización por IC⁶. La definición de progresión de la ERC fue descrita en la pregunta anterior. La calidad de la evidencia se consideró baja para mortalidad y mortalidad CV, alta para progresión de la ERC, moderada para ERCT, y baja para hospitalización por IC. Para el desenlace de mortalidad, 2 estudios randomizados fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 4.967 personas con ERC sin DM2, mostrando que no hay una diferencia significativa en el riesgo de mortalidad con el uso de iSGLT2 comparado con el no uso para personas con ERC sin DM2 (RR 0.84 [0.60 a 1.18]). Para la mortalidad CV, 2 estudios fueron incluidos en el meta-análisis, con una muestra de 4.967 personas, también mostrando que no hay una diferencia significativa en el riesgo de mortalidad con el uso de iSGLT2 comparado con su no uso en personas con ERC sin DM2 (RR 1.04 [0.59-1.83]). Seis estudios randomizados, con una muestra de 15.604 personas, reportaron progresión de la ERC, mostrando que el uso de iSGLT2 disminuye de manera significativa el riesgo de evento adverso renal mayor, comparado con su no uso (RR 0.69 [0.57-0.82]). Dos estudios randomizados, con una muestra de 4.967 personas con ERC sin DM2, reportaron que el uso de iSGLT2 disminuye significativamente el riesgo de ERCT comparado con su no uso (RR 0.72 [0.53-0.91]). Dos estudios randomizados incluidos en el meta-análisis (4.967 personas incluidas) mostraron que no hay una diferencia significativa en el riesgo de hospitalización por IC con el uso de iSGLT2 comparado con su no uso (RR 0.95 [0.65-1.40]).

Referencias suplementarias

1. Pagnesi M, Baldetti L, Aimo A, Inciardi RM, Tomasoni D, Vizzardi E, et al. Prognostic Benefit of New Drugs for HFrEF: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Jan 11; 11(2): 348.
2. Turgeon RD, Barry AR, Hawkins NM, Ellis UM. Pharmacotherapy for heart failure with reduced ejection fraction and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2021 Apr;23(4): 578-589.
3. Saphien A, Ghobrial M, Reljic T, Prida X, Nerella N, Kumar A. Efficacy of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: An overview of systematic reviews. *Int J Cardiol*. 2023 Apr 15; 377: 79-85.
4. Ismayl M, Abbasi MA, Al-Abcha A, El-Am E, Lundgren S, Goldsweig AM, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023 May; 48(5): 101597.
5. Jaiswal A, Jaiswal V, Ang SP, Hanif M, Vadhera A, Agrawal V, et al. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 29; 102(39): e34693.
6. Baigent C, Emberson JonathanR, Haynes R, Herrington WC, Judge P, Landray MJ, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*. 2022 Nov 19; 400(10365): 1788-17801.
7. Barbarawi M, Al-Abdouh A, Barbarawi O, Lakshman H, Al Kasasbeh M, Chen K. SGLT2 inhibitors and cardiovascular and renal outcomes: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Heart Fail Rev*. 2022 May; 27(3): 951-960.
8. Huang CJ, Wang WT, Sung SH, Chen CH, Lip GYH, Cheng HM, et al. Blood glucose reduction by diabetic drugs with minimal hypoglycaemia risk for cardiovascular outcomes: Evidence from meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep; 20(9): 2131-2139.
9. Kaze AD, Zhuo M, Kim SC, Patorno E, Paik JM. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Mar 23; 21(1): 47.