

Los inhibidores del SGLT-2 y los agonistas del receptor GLP-1 disminuyen la mortalidad en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2

SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists decrease mortality in patients with type 2 diabetes

Comentado de:

Palmer SC, BMJ. 2021 Jan 13;372:m4573. PMID:33441402. ¹

Objetivo

Evaluar los riesgos y beneficios de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT-2) y de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) con riesgo cardiovascular y renal variable.

Diseño

Revisión sistemática y meta-análisis en red.

Fuentes de datos

Medline, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados desde marzo de 2016 hasta agosto de 2020, sin restricción de idioma.

Selección de estudios

Los autores incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que compararon inhibidores de SGLT-2 o agonistas del receptor de GLP-1 entre sí o con placebo, tratamiento estándar u otro tratamiento para reducir la glucosa en adultos con DM2, con un seguimiento de al menos 24 semanas. No fueron detallados los criterios de exclusión.

Extracción de datos

Para cada estudio elegible, dos revisores extrajeron de forma independiente las características del estudio, la población incluida, las intervenciones evaluadas y los resultados. Los revisores resolvieron los desacuerdos mediante discusión o, en caso necesario, apelando a un tercer revisor. Dos revisores evaluaron de manera independiente el riesgo de sesgo utilizando la herramienta Cochrane para ECA.

Resultados principales

Fueron incluidos 764 estudios que incorporaron un total de 421.346 pacientes. La Tabla 1 resume los principales resultados.

Tabla 1. Efectos absolutos y relativos basados en el riesgo cardiovascular y renal sobre la mortalidad global de los inhibidores del SGLT-2 y los agonistas del receptor del GLP-1 comparados con placebo o entre sí. Notas: ^a categorías de riesgo para estimar los efectos absolutos del tratamiento sobre los resultados cardiovasculares y renales: muy bajo riesgo (<3 factores de riesgo cardiovascular), bajo riesgo (≥ 3 factores de riesgo cardiovascular), riesgo moderado (enfermedad cardiovascular), alto riesgo (enfermedad renal crónica: filtrado glomerular reducido o proteinuria), muy alto riesgo (enfermedad cardiovascular y renal crónica); ^b eventos cada 1.000 pacientes; IC: intervalo de confianza; RRA: reducción del riesgo absoluto.

Comparación	Riesgo relativo (IC 95 %)	Riesgo basal ^a	Incidencia grupo control ^a	Incidencia grupo intervención ^b	RRA (IC 95 %) ^b	Certeza de evidencia (GRADE)
Inhibidores SGLT-2 vs placebo	0,77 (0,71 a 0,83)	Muy bajo	20	15	5 (6 a 3)	Moderada por indirecta
		Bajo	70	55	15 (11 a 19)	Alta
		Moderado	120	95	25 (18 a 32)	Alta
		Alto	170	136	34 (25 a 43)	Alta
		Muy alto	265	217	48 (35 a 61)	Alta
Agonistas del receptor GLP-1 vs placebo	0,88 (0,83 a 0,94)	Muy bajo	20	18	2 (1 a 3)	Moderada por indirecta
		Bajo	70	62	8 (4 a 11)	Alta
		Moderado	120	107	13 (6 a 18)	Alta
		Alto	170	153	17 (9 a 25)	Alta
		Muy alto	265	241	24 (12 a 35)	Alta
Inhibidores SGLT-2 vs agonistas receptor GLP-1	0,88 (0,79 a 0,98)	Muy bajo	18	16	2 (1 a 4)	Moderada por indirecta
		Bajo	62	55	7 (2 a 12)	Alta
		Moderado	107	95	12 (3 a 21)	Alta
		Alto	153	137	16 (4 a 28)	Alta
		Muy alto	241	218	23 (6 a 40)	Alta



Los autores estimaron el riesgo absoluto basal por cada 1.000 pacientes tratados durante cinco años, asumiendo un riesgo anual constante del desenlace seleccionado para cada año hasta los cinco años. Todos los resultados hacen referencia a la adición de inhibidores de SGLT-2 y agonistas del receptor de GLP-1 a los tratamientos existentes para la diabetes.

Ambas clases de fármacos redujeron la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal y la progresión a la insuficiencia renal terminal. Algunas diferencias notables entre los dos agentes incluyeron que los inhibidores de SGLT-2 redujeron la mortalidad y el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca más que los agonistas del receptor de GLP-1, y que los agonistas del receptor de GLP-1 redujeron el riesgo de accidente cerebrovascular no fatal más que los inhibidores de SGLT-2 (que aparecieron no tener ningún efecto). Los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas del receptor de GLP-1 podrían reducir el peso corporal (evidencia de certeza baja). En cuanto a los efectos adversos, los inhibidores de SGLT-2 causaron infección genital (evidencia de certeza alta), mientras que los agonistas del receptor de GLP-1 podrían causar eventos gastrointestinales graves (evidencia de certeza baja).

Los autores de la revisión encontraron poca o ninguna evidencia del efecto de las intervenciones evaluadas en otros desenlaces importantes para los pacientes, como la amputación de extre-

midades, la ceguera, las enfermedades oculares, el dolor neuropático o la calidad de vida relacionada con la salud. Por otro lado, no encontraron evidencia de inconsistencia o heterogeneidad de la red global, excepto en la calidad de vida relacionada con la salud, ni tuvieron preocupaciones serias acerca de la posibilidad de incoherencia entre la evidencia directa e indirecta.

Conclusiones

En pacientes con DM2, los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas del receptor de GLP-1 redujeron la mortalidad global y de causa cardiovascular, así como los eventos cardiovasculares y renales, aunque la magnitud de los beneficios que estuvieron determinados por el riesgo basal de los pacientes y sus perfiles de seguridad fueron diferentes.

Fuentes de financiamiento / Conflicto de interés de los autores:

La revisión sistemática no recibió financiamiento específico. Algunos de sus autores declararon haber recibido subsidios y/o salarios de compañías tales como Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Pkdare, AlfaSigma, Baxter Healthcare, Fresenius Medical Care, Amgen, AWAK, Boehringer-Ingelheim, Lilly. Uno de los autores reportó estar en el comité asesor de Bayer Australia y AstraZeneca, y ser orador honorario de Bayer Australia y Pfizer.

Comentario

Durante décadas, el control de la DM2 tuvo objetivos de tratamiento focalizados en valores de laboratorio: la glucemia y la hemoglobina glicosilada. Sin embargo, ECA recientes de alta calidad desafían este paradigma glucocéntrico, con resultados que sugieren que el control glucémico intensivo no siempre se correlaciona con una reducción de las complicaciones macrovasculares, y que, inclusive, éste puede asociarse con daños^{2,3}.

Los resultados de la revisión sistemática resumida¹ sobre el uso de los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con DM2 proponen la necesidad de un cambio desde el enfoque tradicional sobre el control glucémico, a un enfoque dirigido a obtener una reducción absoluta de la morbi-mortalidad, como las complicaciones cardiovasculares y enfermedad renal crónica. Esta perspectiva ya está siendo incorporada a guías de práctica clínica que aconsejan diferentes intervenciones terapéuticas de acuerdo al riesgo cardiovascular basal de los pacientes con diabetes⁴. De hecho, los beneficios potenciales de estas familias de fármacos están siendo también estudiados en pacientes sin diabetes con insuficiencia cardíaca o renal.

Conclusiones de la comentadora

Los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con DM2 demostraron, con evidencia de alta calidad, disminuir la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular, y la progresión a insuficiencia renal terminal, por un efecto inherente a estos fármacos. Dado que el beneficio está relacionado con la magnitud del riesgo basal del paciente, en pacientes con DM2 con enfermedad renal y/o cardiovascular establecida habría que considerar la adición de estos fármacos, independientemente de sus valores de glucemia.

Antonella Stellardo [Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. antonella.stellardo@hospitalitaliano.org.ar]

Stellardo A. Los inhibidores del SGLT-2 y los agonistas del receptor GLP-1 disminuyen la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Evid Actual Pract Ambul.* 2021;24(4):e002151. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V2511.6977>. Comentado de: Palmer SC, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573. PMID: 33441402; PMCID: PMC7804890.

Referencias

- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2021;372:4573. Available from: 10.1136/bmj.m4573.
- Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:27553599. Available from: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002901.
- Rodríguez-Gutiérrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Zuñiga-Hernandez JA, et al. Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes. *BMJ.* 2019;367:5887. Available from: 10.1136/bmj.l5887.
- Li S, Vandvik PO, Lytvyn L. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2021;373:109–109. Available from: 10.1136/bmj.n1091.