

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 podrían resultar igual de beneficiosos que la metformina para el tratamiento de primera línea de la diabetes tipo 2

Type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors could be as beneficial as metformin for the first-line treatment of type 2 diabetes

Comentado de:

Shin H, et al. *Ann Intern Med.* 2022;175(7):927-937. doi: 10.7326/M21-4012. PMID: 35605236¹

Objetivo

Evaluar los resultados cardiovasculares en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que iniciaron tratamiento de primera línea con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) versus metformina.

Diseño

Estudio de cohortes de base poblacional.

Lugar y fuente de información

Los autores utilizaron bases de datos de reclamos de dos grandes empresas comerciales de los EE.UU. y de *Medicare* (programa federal de seguro médico para personas de 65 o más años, personas con discapacidad o con enfermedad renal terminal), conteniendo información longitudinal con datos demográficos, diagnósticos, procedimientos, prescripción y dispensación ambulatoria.

Participantes

El estudio incluyó pacientes con DM2 mayores de 18 años (en *Medicare*, ≥ 65 años), que hubiesen tenido cobertura médica completa, continua y beneficios de farmacia por al menos 365 días antes del ingreso a la cohorte, y que hubiesen iniciado tratamiento con inhibidores de SGLT-2 o metformina. Fueron excluidos los pacientes con DM2 que tuviesen información faltante respecto a su edad, sexo y región de residencia, que hubiesen utilizado cualquier medicamento antidiabético en algún momento, que hubiesen iniciado tratamiento simultáneo con inhibidores de SGLT-2 y metformina, o que no tuviesen registrada al menos una prescripción o visita médica en cada uno de los dos semestres previos al ingreso a la cohorte; y aquellos con diagnóstico de diabetes gestacional o secundaria, síndrome de ovario poliquístico, trasplante de órganos, insuficiencia renal terminal, VIH/SIDA, o quienes fueron admitidos a instituciones geriátricas antes de su ingreso a la cohorte.

Intervención

Los autores identificaron a las personas que tuviesen una prescripción nueva de inhibidores de SGLT-2 (canagliflozina, empagliflozina o dapagliflozina) o metformina como primera línea de tratamiento entre abril de 2013 y marzo de 2020. El seguimiento comenzó el día después del ingreso a la cohorte y continuó hasta la ocurrencia de la muerte, la interrupción del tratamiento (considerado como intervalo entre recargas de la prescripción mayor a 60 días), la desafiliación al seguro médico o la finalización del período en estudio.

Los investigadores utilizaron una adjudicación por puntaje de propensión para emular una aleatorización, con una proporción de emparejamiento 1:2 para mejorar la eficiencia estadística, ya que el número de iniciadores con metformina era mucho mayor en comparación con los iniciadores con inhibidores de SGLT-2.

Medición de resultados principales

Los desenlaces primarios fueron: 1) una combinación de hospitalización por infarto de miocardio (IAM), hospitalización por accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico, o mortalidad por todas las causas, y 2) una combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) o mortalidad por todas las causas.

Los desenlaces secundarios fueron los componentes individuales de los resultados primarios, y un compuesto de IAM/ACV/hospitalización por IC/mortalidad por todas las causas.

Los eventos de seguridad evaluados incluyeron la lesión renal aguda, las fracturas óseas, las infecciones genitales, la hipoglucemia severa, la infección del tracto urinario severa, la cetoacidosis diabética y la amputación de extremidades.

Resultados Principales

Fueron emparejados 8.613 iniciadores de inhibidores de SGLT-2 con 17.226 iniciadores de metformina, lo que permitió equilibrar las características basales de los pacientes entre los grupos de tratamiento (diferencia estandarizada $< 0,1$), incluyendo los resultados de las pruebas de laboratorio, con excepción de niveles más altos de hemoglobina glicosilada (HbA1c, 0,46 puntos porcentuales) entre los iniciadores de inhibidores de SGLT-2. El 26,2% de los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida y 7%, enfermedad renal. El tiempo medio de seguimiento del tratamiento fue de 10,7 meses (mediana 6,6) para el grupo tratado con inhibidores de SGLT-2, y 12,2 meses (mediana 7,3) para el grupo tratado con metformina. La mayoría de los pacientes fueron censurados debido a la interrupción del tratamiento (54%), el fin del período de estudio (24%) o su desafiliación (20%).

La Tabla 1 presenta los resultados para cada desenlace combinado e individual. Los pacientes que iniciaron tratamiento con inhibidores de SGLT-2 tuvieron mayor riesgo de infecciones genitales (razón de tasas o hazard ratio [HR]: 2,19; intervalo de confianza [IC] del 95% 1,91 a 2,51), sin diferencias significativas entre los grupos para los demás desenlaces de seguridad.

Conclusiones

Los pacientes que iniciaron tratamiento con inhibidores de SGLT2 como tratamiento de primera línea para la DM2 tuvieron riesgo similar de presentar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte y menor riesgo de hospitalización por IC o muerte, con un perfil de seguridad similar excepto por un mayor riesgo de infecciones genitales, en comparación con quienes recibieron metformina. Aunque estos resultados pueden apoyar el uso de inhibidores de SGLT-2 como primera línea para la prevención de las complicaciones cardiovasculares de la DM2, se necesitan aún ensayos clínicos aleatorizados que permitan obtener evidencia más sólida que avale estos beneficios.

Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: Estudio financiado por Brigham and Women's Hospital y Facultad de Medicina de Harvard, EE.UU. Los autores completaron declaraciones de conflictos de interés que pueden ser consultadas en la publicación original.



Tabla 1. Número de eventos, tasa de incidencia, razón de tasas (*hazard ratio*) y diferencia de tasas de incidencia para los resultados cardiovasculares y de seguridad, al comparar inhibidores de SGLT-2 versus metformina luego del emparejamiento por el puntaje de propensión. Notas: ACV: accidente cerebro vascular; DTI: diferencia de tasas de incidencia; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; TI: tasa de incidencia.

Desenlace	Inhibidor de SGLT-2, n (TI cada 1000 personas/año)	Metformina, n (TI cada 1000 personas/año)	HR (IC 95 %)	DTI cada 1000 personas/año (IC 95 %)
IAM, ACV o muerte	115 (15,0)	283 (16,2)	0,96 (0,77 a 1,19)	-1,21 (-4,52 a 2,11)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte	141 (18,3)	410 (23,5)	0,80 (0,66 a 0,97)	-5,23 (-9,01 a -1,45)
IAM, ACV, hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte	199 (26,0)	518 (29,9)	0,89 (0,75 a 1,05)	-3,87 (-8,31 a 0,56)
IAM	38 (4,9)	126 (7,2)	0,70 (0,48 a 1,00)	-2,25 (-4,26 a -0,25)
ACV	39 (5,0)	63 (3,6)	1,38 (0,92 a 2,07)	1,47 (-0,34 a 3,29)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	111 (14,4)	326 (18,7)	0,78 (0,63 a 0,97)	-4,30 (-7,66 a -0,94)
Mortalidad	43 (5,5)	114 (6,5)	0,97 (0,68 a 1,38)	-0,91 (-2,95 a 1,13)

Comentario

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) han representado un avance en el tratamiento de la DM2, demostrando no sólo mejorar el control metabólico, sino también desenlaces clínicos, como la reducción de la mortalidad global, los eventos cardiovasculares mayores y los efectos adversos renales en pacientes con enfermedad cardiovascular y renal establecidas, así como en aquellos con alto riesgo cardiovascular². Por este motivo, ante determinadas situaciones clínicas (enfermedad cardiovascular establecida o insuficiencia cardíaca, por ejemplo), varias guías de práctica clínica los recomiendan desde el inicio del tratamiento junto a la metformina^{3,4}.

El estudio resumido informó un riesgo similar o incluso menor de presentar eventos cardiovasculares al iniciar el tratamiento con iSGLT-2 (sin metformina) en comparación con esta droga¹. Cabe aclarar que este no es un ensayo clínico, sino un estudio retrospectivo en el que se aparearon dos cohortes de pacientes. Además, si bien estos resultados continúan aportando evidencia del beneficio que los iSGLT-2 parecen representar en el tratamiento de la DM2, la disyuntiva actual no parece encontrarse en elegir entre metformina o iSGLT-2, sino en intentar establecer cuál sería la ventaja de sustraer la metformina del tratamiento. En este sentido, resulta importante evaluar no únicamente si los iSGLT-2 solos pueden sustituir a la metformina como droga de primera línea, sino también preguntarse si el beneficio obtenido con su indicación como monoterapia es similar al reportado con el tratamiento combinado de ambas drogas.

Conclusiones de la comentadora

La metformina es una droga conocida por décadas, segura y económicamente accesible. Si bien este estudio continúa aportando evidencia sobre la importancia de los iSGLT-2 en el tratamiento de la diabetes, no representa aún un punto de inflexión que permita suspender la recomendación de metformina como tratamiento de primera línea y reemplazarla por iSGLT-2 como monoterapia.

Maria Victoria Salgado [Centro de Estudios de Estado y Sociedad; Servicio de Medicina Familiar, Hospital SAMIC El Calafate. victoria.salgado@cedes.org]

Salgado MV Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 podrían resultar igual de beneficiosos que la metformina para el tratamiento de primera línea de la diabetes tipo 2. *Evid Actual Pract Ambul.* 2022;25(3):e007038. Available from: <https://dx.doi.org/0.51987/EVIDENCIA.V2611.7038>. Comentado de: Shin H, et al. Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin : A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine* 2022; 175(7):927-937. PMID: 35605236

Referencias

- Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin : A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(7):927-937. Available from: 10.7326/M21-4012; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35605236/>.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, 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;372:4573. Available from: 10.1136/bmj.m4573.
- The National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]; 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes care.* 2022;45(Suppl 1):S144-S174. Available from: 10.2337/dc22-S010.