

RECOMENDACIÓN 4

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Prevención de la progresión de la enfermedad renal crónica - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

La pregunta originalmente planteada por el panel elaborador de la guía se fue precisando en conjunto con el equipo metodológico y el coordinador clínico de la guía, con la intención de ir seleccionando la evidencia que más se ajustaba a la incertidumbre clínica del panel. Por lo mismo, se decidió cambiar la pregunta original por la señalada a continuación:

Pregunta clínica original: En personas mayores de 15 años con falla renal y albuminaria, ¿Se debe usar inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGTL2) en comparación a otros fármacos (sulfanilureas) metformina?

Pregunta clínica reformulada: En personas mayores de 15 años con diabetes y albuminuria ¿Se debe agregar inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) a tratamiento habitual en comparación a no agregar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas mayores de 15 años con diabetes y albuminuria.

Intervención: Agregar inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) a tratamiento habitual.

Comparación: Tratamiento habitual.

Desenlace (outcome): Mortalidad, eventos cardiovasculares, hemoglobina glicosilada, progresión a diálisis, función renal, efectos adversos severos.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un

investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Si bien se identificaron múltiples revisiones sistemáticas que evalúan el rol de inhibidores de SGLT2 en diabetes, solo una revisión incluyó un análisis por separado de los pacientes con algún grado de daño renal, que incluye 6 estudios primarios, todos correspondientes a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Inhibidores de SGLT2 en diabetes tipo 2 diabetes con deterioro renal](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

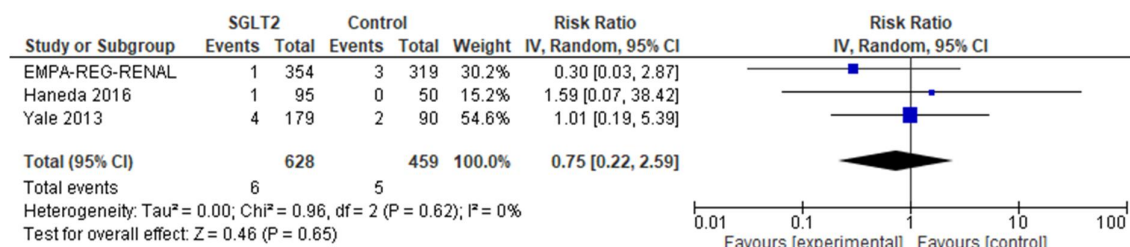
Revisión Sistemática	1 [1]
Estudios primarios	6 [2-7]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observándose que ninguna revisión sistemática presentó los datos suficientes para construir la tabla de resultados, por lo que se decidió extraerlos directamente de sus estudios primarios [2-7].

Metanálisis

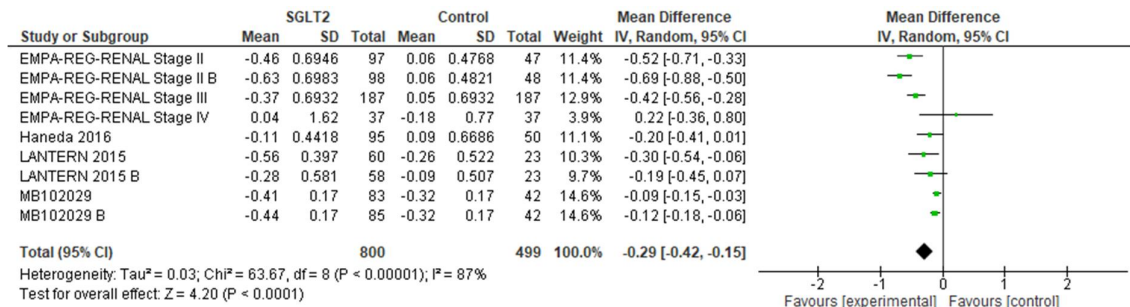
Mortalidad



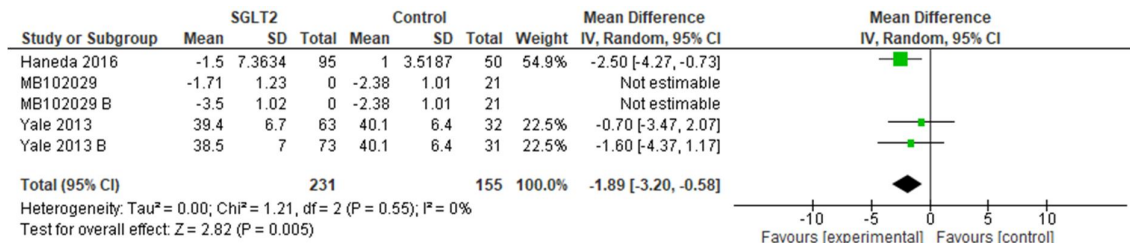
Hemoglobina glicosilada

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.



Función renal



Efectos adversos severos

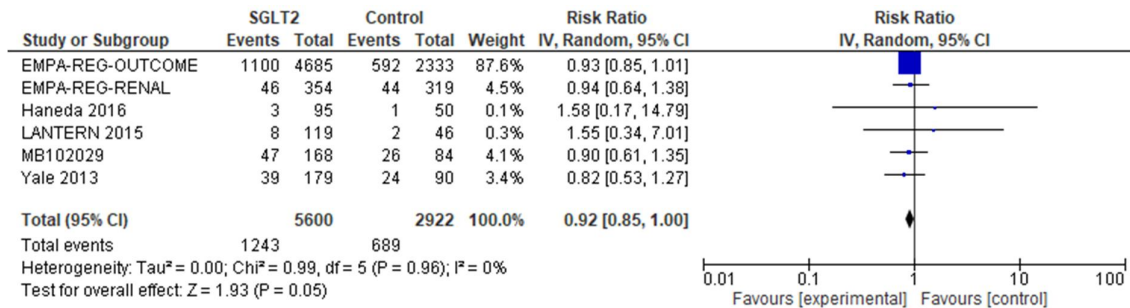






Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

AGREGAR INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2) A TRATAMIENTO HABITUAL PARA DIABETES Y ALBUMINURIA.						
Pacientes	Personas mayores de 15 años con diabetes y albuminuria.					
Intervención	Agregar inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) a tratamiento habitual.					
Comparación	Tratamiento habitual.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN SGLT2	CON SGLT2	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,75 (0,22 a 2,59) -- 3 ensayos / 1087 pacientes [3,4,7]	11 por 1000	8 por 1000	Diferencia: 3 menos (8 menos a 17 más)	 Muy baja	SGLT2 podría tener poco impacto en mortalidad.
Eventos cardiovascular-vasculares	El desenlace eventos cardiovasculares no fue medido o reportado por los ensayos.				--	--
Hemoglobina glicosilada (%)	-- 4 ensayos/ 1299 pacientes [3, 5- 7]	7,7	7,4	DM: 0,29% menos (0,15 a 0,42% menos)	 Muy baja	SGLT2 podría tener poco impacto en hemoglobina glicosilada.
Progresión a diálisis	El desenlace progresión a diálisis no fue medido o reportado por los ensayos.				--	--
Función renal (ml/min)	-- 3 ensayos / 386 pacientes [4, 6, 7]	45 ml/min	43 ml/min	DM: 1,89 menos (3,2 a 0,58 menos)	 Baja	SGLT2 podría tener poco impacto en función renal, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos severos	RR 0,92 (0,85 a 1,00) -- 6 ensayos / 8522 pacientes [2-7]	236 por 1000	217 por 1000	Diferencia: 19 menos (0 a 35 menos)	 Baja	SGLT2 podría tener pocos efectos adversos serios, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de media.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo/promedio SIN SGLT2** está basado en el riesgo/promedio del grupo control en los estudios. El **riesgo/promedio CON SGLT2** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza) o de la diferencia de medias y su intervalo de confianza.

**Efectos adversos severos (Grado 3 o 4) principalmente infecciones urinarias (incluyendo pielonefritis).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia ya que diferentes ensayos presentaban diferentes conclusiones (I2 > 80%)

² Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por indirecto, ya que corresponden a desenlaces sustitutos.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente. En el caso de mortalidad, se decidió disminuir un nivel de certeza de la evidencia adicional, ya que presentaba pocos eventos.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Seidu S, Kunutsor SK, Cos X, Gillani S, Khunti K, For and on behalf of Primary Care Diabetes Europe. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Primary care diabetes*. 2018;12(3):265-283.
2. EMPA-REG OUTCOME. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016;375(4):323-34.
3. EMPA-REG RENAL. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC, EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2014;2(5):369-84.
4. Haneda M, Seino Y, Inagaki N, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, Kakiuchi H, Sato Y, Sakai S, Samukawa Y. Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical therapeutics*. 2016;38(1):66-88.e20.
5. LANTERN. Kashiwagi A, Takahashi H, Ishikawa H, Yoshida S, Kazuta K, Utsuno A, Ueyama E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2015;17(2):152-60.
6. MB102029. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney international*. 2014;85(4):962-71.
7. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(5):463-73.