



**EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL INICIO DE ISGLT2 EN PACIENTES ADULTOS
HOSPITALIZADOS, UNA REVISIÓN DE ALCANCE**

**LIA ROSA MULETT TORRES
JORGE DAVID MERCHÁN PAIPA
DANIEL ALEJANDRO BURGOS CARO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, JUNIO 2024

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C.



UNIVERSIDAD CES
Un compromiso con la excelencia

**EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL INICIO DE ISGLT2 EN PACIENTES ADULTOS
HOSPITALIZADOS, UNA REVISIÓN DE ALCANCE**

**Trabajo de investigación para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presentado por

LIA ROSA MULETT TORRES

lia.mulett@urosario.edu.co

JORGE DAVID MERCHÁN PAIPA

jorge.merchan@urosario.edu.co

DANIEL ALEJANDRO BURGOS CARO

danielal.burgos@urosario.edu.co

Tutor metodológico

MARIA CRISTINA OSPINA MEDINA

Docente Universidad CES / Universidad del Rosario

mcospina@ces.edu.co

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, JUNIO 2024

FICHA TÉCNICA INSTITUCIONAL

| | |
|-----------------------------------|---|
| Título de la investigación | Eventos adversos asociados al inicio de iSGLT2 en pacientes adultos hospitalizados, una revisión de alcance |
| Grupo de investigación | No aplica. |
| Universidad | Universidad CES y Universidad del Rosario |
| Línea de investigación | No aplica. |
| Palabras clave | Adultos, hospitalización, iSGLT2, eventos adversos |
| Tutor metodológico | Dra. Maria Cristina Ospina Medina |
| Duración | 12 meses |
| Fecha de inicio | Junio 2023 |
| Fecha de terminación | Junio 2024 |

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN..... | 7 |
| 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA..... | 9 |
| 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 9 |
| 1.2. JUSTIFICACIÓN..... | 11 |
| 1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 12 |
| 2. MARCO TEÓRICO..... | 12 |
| 2.1. FISIOLÓGÍA DE LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA..... | 12 |
| 2.2. BENEFICIOS DE LA INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS SGLT2..... | 13 |
| 2.3. RECOMENDACIONES EN LA PRESCRIPCIÓN DE ISGLT2..... | 14 |
| 2.4. EVIDENCIA EN PRESCRIPCIÓN DE ISGLT2 EN POBLACIÓN NO DIABÉTICA..... | 15 |
| 2.5. EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL USO DE ISGLT2..... | 18 |
| 2.5.1. INFECCIONES GENITOURINARIAS..... | 19 |
| 2.5.2. DEPLECIÓN DE VOLUMEN (HIPOVOLEMIA)..... | 20 |
| 2.5.3. CETOACIDOSIS DIABÉTICA..... | 20 |
| 2.5.4. HIPOGLUCEMIA..... | 21 |
| 2.6. FARMACOVIGILANCIA..... | 21 |
| 2.7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS..... | 23 |
| 3. OBJETIVOS..... | 24 |
| 3.1. OBJETIVO GENERAL..... | 24 |
| 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 24 |
| 4. METODOLOGÍA..... | 24 |
| 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 24 |
| 4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN..... | 24 |
| 4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 24 |
| 4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 25 |
| 4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA..... | 25 |
| 4.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS..... | 25 |
| Figura 1: Proceso de selección de estudios. Flujoograma PRISMA..... | 26 |
| 4.5. EXTRACCIÓN DE DATOS..... | 26 |
| 5. RESULTADOS..... | 27 |
| 6. DISCUSIÓN..... | 30 |
| 7. CONCLUSIONES..... | 33 |
| 8. FINANCIACIÓN Y CONFLICTOS DE INTERÉS..... | 33 |
| 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS..... | 33 |
| 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 34 |
| 11. ANEXOS..... | 41 |

FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Proceso de selección de estudios. Flujograma PRISMA..... | 26 |
|--|----|

RESUMEN

Introducción: Los iSGLT2 son medicamentos hipoglicemiantes utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, falla cardíaca aguda, enfermedad renal crónica y enfermedad coronaria. Su uso en el entorno ambulatorio ha permitido identificar diferentes eventos adversos. No obstante, la evidencia sobre su seguridad en pacientes hospitalizados es limitada.

Objetivos: Describir la frecuencia de presentación de eventos adversos asociados al inicio de iSGLT2 por cualquier indicación en pacientes adultos hospitalizados. **Metodología:** Revisión de alcance que sintetiza la evidencia sobre eventos adversos de iSGLT2 en adultos hospitalizados.

Resultados: Los metaanálisis revisados no mostraron diferencias en eventos adversos renales y urinarios entre los iSGLT2 y la insulina ($p = 0,293$). No se incrementó el riesgo de lesión renal aguda (OR 0.76; IC 95% [0.50, 1.16]), hipotensión (OR 1.17; IC 95% [0.80, 1.71]) ni hipoglucemia (OR 1.51; IC 95% [0.86, 2.65]). Ensayos clínicos mostraron que los iSGLT2 eran seguros y eficaces, sin diferencias en seguridad entre el grupo de intervención y placebo. Un estudio observacional evidenció que la incidencia de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados tratados con iSGLT2 fue significativamente menor ($p = 0,031$), no obstante, un segundo estudio observacional multicéntrico describió 14 casos de cetoacidosis diabética asociadas al uso de iSGLT2. En los reportes de caso documentados se evidencia el desarrollo de cetoacidosis diabética tras la realización de procedimientos quirúrgicos y/o ayuno prolongado. **Discusión:** Aunque algunos ensayos clínicos y metaanálisis sugieren que el uso intrahospitalario de iSGLT2 es generalmente seguro, reportes y estudios observacionales resaltan riesgos como la cetoacidosis euglucémica en ayuno prolongado y cirugía. Es esencial un monitoreo riguroso y evaluación individualizada en pacientes hospitalizados. Futuros estudios deben enfocarse en la seguridad y eficacia de iSGLT2 en este grupo, así como en estrategias para mitigar los riesgos asociados.

Palabras clave: Adultos, hospitalización iSGLT2, eventos adversos.

ABSTRACT

Introduction: iSGLT2 are hypoglycemic medications used in the treatment of type 2 diabetes mellitus, acute heart failure, chronic kidney disease, and coronary artery disease. Their use in outpatient settings has allowed for the identification of various adverse events. However, evidence on their safety in hospitalized patients is limited. **Objectives:** To describe the frequency of adverse events associated with the initiation of iSGLT2 for any indication in hospitalized adult patients. **Methodology:** A scoping review that synthesizes the evidence on adverse events of iSGLT2 in hospitalized adults. **Results:** The reviewed meta-analyses showed no differences in renal and urinary adverse events between iSGLT2 and insulin ($p = 0.293$). The use of iSGLT2 did not increase the risk of acute kidney injury (OR 0.76; 95% CI [0.50, 1.16]), hypotension (OR 1.17; 95% CI [0.80, 1.71]), or hypoglycemia (OR 1.51; 95% CI [0.86, 2.65]). Clinical trials showed that iSGLT2 were safe and effective, with no differences in safety outcomes between the intervention and placebo groups. An observational study showed that the incidence of acute kidney injury in hospitalized patients treated with iSGLT2 was significantly lower ($p = 0.031$); however, a second multicenter observational study described 14 cases of diabetic ketoacidosis associated with iSGLT2 use. Case reports documented the development of diabetic ketoacidosis following surgical procedures and/or prolonged fasting. **Discussion:** Although some clinical trials and meta-analyses suggest that the inpatient use of iSGLT2 is generally safe, reports and observational studies highlight risks such as euglycemic ketoacidosis during prolonged fasting and surgery. Rigorous monitoring and individualized evaluation of hospitalized patients are essential. Future studies should focus on the safety and efficacy of iSGLT2 in this group, as well as strategies to mitigate the associated risks.

Key words: Adult, hospitalization, SGLT2 inhibitors, adverse events.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los fármacos inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente de sodio 2 (iSGLT2 por sus siglas en inglés), son medicamentos hipoglucemiantes con un mecanismo de acción independiente de la acción de la insulina. Su mecanismo de acción implica el bloqueo selectivo de los transportadores SGLT2, lo que reduce la reabsorción de glucosa en el riñón (1,2). Estos comparten propiedades farmacocinéticas como una rápida absorción oral, tiempo de vida media largo, importante metabolismo hepático, poca eliminación renal y pocas interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (3).

Muchos beneficios cardiovasculares se han atribuido a los iSGLT2, incluyendo reducción de la masa corporal proveniente del tejido adiposo visceral y periférico, la reducción en niveles de leptina, reducción de esteatosis hepática, reducción en los efectos mediados por productos de glicosilación avanzada, aumento en producción de cuerpos cetónicos, reducción de rigidez vascular, reducción del volumen plasmático, la reducción de la presión arterial, la mejoría en la función endotelial y miocárdica, la reducción de la hiperfiltración y albuminuria, la inducción de natriuresis y diuresis osmótica (4–16).

Los beneficios de los iSGLT2 ha llevado a que estos fármacos sean estudiados ampliamente, en especial su indicación en protección cardiovascular, con creciente evidencia que avala su uso más allá de su efecto hipoglucemiante en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), siendo aprobado para su uso en patologías como falla cardíaca (FC), infarto agudo al miocardio (IAM), lesión renal aguda (LRA) y enfermedad renal crónica (ERC) no solo en el ámbito ambulatorio, sino también en el intrahospitalario (16–20).

A partir de su creciente formulación, se ha identificado que estos medicamentos se han asociado a diferentes eventos adversos como hipoglucemia, hipotensión, amputaciones de miembros inferiores, fracturas, infección de vías urinarias (IVU) infecciones genitourinarias (incluso fascitis necrotizante genital) y cetoacidosis diabética (CAD) los cuales se presentan con diferentes frecuencias, si bien en la mayoría de los casos es rara, pueden llevar a complicaciones severas y peligrosas, resaltando la necesidad de la vigilancia estricta en los pacientes (21).

En 2015 la Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (FDA) ha advertido que el uso de este medicamento en pacientes hospitalizados, está relacionado con casos de fascitis necrotizante genital (Gangrena de Fournier) (22). Además de esto, el uso de iSGLT2 se asocia a una depleción de volumen ocasionada por la diuresis osmótica causada por la glucosuria, generando hipovolemia, en especial cuando se administra en pacientes adultos mayores, con alteración de la función renal y/o con el uso concomitante de diuréticos de asa (23).

En una encuesta realizada en Canadá a médicos de diferentes especialidades (medicina interna, endocrinología, medicina de urgencias y medicina familiar), sobre la presencia de reacciones adversas que se creían asociadas a iSGLT2, de 142 encuestados, 49 (20,6%)

reportaron al menos una reacción adversa asociada a iSGLT2, el evento adverso más reportado fue infección micótica (82 casos, 47%) seguido de CAD (43 casos, 25%), LRA (15 casos, 9%) e hiperkalemia (seis casos, 3%) (24).

En Latinoamérica se ha descrito el uso de iSGLT2 en pacientes con DM2 principalmente. En un estudio de cohorte realizado en México en el contexto ambulatorio los iSGLT2 se usaron frecuentemente como terapia adyuvante oral en el manejo de DM2, sin reportarse efectos adversos significativos descritos en esta población (25). El uso en otras indicaciones, como en la FC, también ha aumentado significativamente, en una encuesta a especialistas en cardiología de Argentina se encontró que hasta el 33% de los pacientes con FC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida estaban en manejo con iSGLT2 la mayoría alcanzando dosis máximas recomendadas, sin embargo, a la fecha no hay información de efectos adversos asociados a la terapia o el contexto clínico en el que se inició el medicamento (26).

Hay escasa información respecto a la seguridad del uso de iSGLT2 en pacientes hospitalizados. Algunos expertos han intentado aproximar algunas recomendaciones de no usarlos en pacientes inestables o con LRA, intensificar la vigilancia de hipoglucemia en uso concomitante con insulina o sulfonilureas, vigilar gases arteriales en períodos de ayuno prolongados o de baja ingesta calórica, suspender 72 horas de cirugías mayores y en otros casos guías de práctica clínica sugieren la suspensión temporal de su uso durante la hospitalización (27,28). En la actualización del 2023 de la Sociedad Europea de Cardiología para la guía del paciente con DM2 con enfermedad cardiovascular, si bien no emite una clara recomendación, favorece el uso de iSGLT2 en paciente hospitalizado con la precaución de vigilar el riesgo de cetoacidosis euglucémica en este contexto citando la evidencia de los tres principales estudios clínicos que han evaluado el uso de estas moléculas en contexto intrahospitalario (29).

En Colombia, este grupo farmacológico fue agregado dentro del plan de beneficios en salud desde el 2018 (30), sin embargo, desde años anteriores fue incluido dentro de las recomendaciones para el manejo de DM2 como fármaco de segunda línea (31). En un análisis de costo efectividad realizado por la Universidad de Antioquia se demostró que son una intervención costo-efectiva en pacientes con ERC, especialmente en aquellos con estadio 3a y 3b (32), así mismo un estudio de farmacovigilancia en antidiabéticos orales por la Universidad Nacional de Colombia encontró aumento en la notificación de eventos adversos asociados a iSGLT2, siendo los más frecuentes hipoglucemias y cetosis con las moléculas de dapagliflozina y empagliflozina (33), sin embargo no se encuentra información respecto a pacientes hospitalizados.

A pesar de los numerosos beneficios cardiovasculares y renales asociados a los iSGLT2, su uso en pacientes hospitalizados plantea desafíos debido a los eventos adversos como infecciones genitourinarias, CAD, hipoglucemia y depleción de volumen. La evidencia actual es insuficiente para comprender completamente la seguridad de estos medicamentos en entornos hospitalarios, especialmente en pacientes con comorbilidades complejas. En Colombia, la falta de datos específicos sobre eventos adversos en pacientes hospitalizados persiste. Por lo tanto,

se hace imprescindible realizar investigaciones adicionales que aborden esta laguna de conocimiento, con el fin de optimizar la vigilancia y el manejo terapéutico de los pacientes hospitalizados que reciben iSGLT2, garantizando así una práctica clínica más segura y eficaz.

1.2. JUSTIFICACIÓN

Si bien es cierto que los iSGLT2 han desarrollado un papel fundamental en el control metabólico y la disminución del riesgo cardiovascular (4–16), su uso ha sido extendido para patologías como la enfermedad coronaria, FC y ERC (16–19), lo cual ha permitido identificar eventos adversos potencialmente mortales, entre las cuales se encuentran la hipoglucemia, depleción de volumen, infecciones genitourinarias y CAD (21–23).

Teniendo en cuenta que la evidencia actual sobre la seguridad en la administración de iSGLT2 en pacientes hospitalizados es limitada, resulta importante profundizar en el comportamiento de los eventos adversos y complicaciones del uso de este grupo de medicamentos para poder optimizar su uso en la práctica clínica. Por lo anterior, surge la necesidad de estudiar la seguridad en la administración de este grupo de medicamentos, especialmente en pacientes hospitalizados debido a la vulnerabilidad y susceptibilidad a presentar dichos eventos adversos (24,27,28).

La investigación planteada es viable en su realización considerando la sistematización de la información en salud y reporte de eventos adversos asociados a medicamentos que permite un rápido acceso a la información, así mismo es una investigación novedosa para el contexto de latinoamérica que da información sobre moléculas que tienen un significativo aumento en su uso a nivel mundial sin ser ajeno a la situación latinoamericana.

Los médicos y farmacéuticos, así mismo los pacientes se beneficiarán de los resultados de esta investigación considerando que se ampliará la información respecto a los riesgos asociados con el uso de los iSGLT2, lo que permitirá una mejor evaluación de beneficios y riesgos potenciales de cada paciente antes de su prescripción intrahospitalaria. Adicionalmente, permitirá mejorar la concientización respecto a signos de alarma a vigilar cuando se prescriben y sobre las condiciones de los pacientes hospitalizados que favorezcan la presentación de eventos adversos asociados.

La limitada evidencia sobre la seguridad de estos medicamentos en entornos hospitalarios subraya la necesidad de investigar su perfil de seguridad para optimizar su uso clínico. Al abordar esta brecha de conocimiento, se beneficiarán médicos y pacientes, asegurando un manejo más seguro y eficaz de los iSGLT2 en la práctica hospitalaria. Es por esto que se plantea la pregunta de investigación:

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de presentación de eventos adversos asociados al inicio de iSGLT2 por cualquier indicación en pacientes adultos hospitalizados?

Pregunta PCC:

- P (Población): Adultos con iSGLT2
- C (Concepto): Eventos adversos relacionados al uso de iSGLT2
- C (Contexto): Intrahospitalario.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. FISIOLÓGÍA DE LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA

En el organismo, la glucosa ingresa a las células epiteliales intestinales y a las células tubulares proximales renales a través del cotransportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT), la cual es una proteína que media el transporte activo de glucosa y sodio a través de las membranas celulares en el intestino delgado y los riñones (34). Los SGLT1 son los principales responsables de la absorción de glucosa intestinal, mientras que los SGLT2 son responsables de la reabsorción de glucosa renal (35).

Los transportadores de glucosa (GLUT) son otro grupo de transportadores de glucosa específicos que están presentes en las membranas de casi todas las células del cuerpo. Cada uno de estos transportadores permite el ingreso de glucosa a las células del organismo y presentan diferentes características. Los transportadores GLUT1 son los más distribuidos en el organismo. Los GLUT2 se encuentran principalmente en el intestino, células beta del páncreas, riñones e hígado y como característica adicional actúa como sensor de glucosa al aumentar o disminuir su actividad según la concentración de glucosa en sangre. Los GLUT3 se encuentran principalmente en las neuronas aunque también se encuentran presentes en el intestino. Los GLUT4 predominan en tejidos sensibles a la insulina como el tejido muscular y adiposo. Por último, los GLUT5 son un tipo de transportador el cual permite la absorción exclusiva de fructosa (35).

Los riñones filtran la glucosa para posteriormente reabsorberse principalmente en el túbulo proximal. Esta reabsorción de glucosa ocurre gracias a la acción del transportador SGLT2 el cual es responsable del 90% de la reabsorción de este macronutriente (36), sin embargo cuando la glicemia supera los niveles límite de 200 mg/dl la excreción de glucosa en orina aumenta proporcionalmente. En pacientes con DM2 e hiperglucemia crónica hay una reducción de este límite a 180 mg/dl (37) con la inhibición farmacológica del receptor SGLT2 lo que aumenta la excreción renal de glucosa (3).

2.2. BENEFICIOS DE LA INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS SGLT2

Los iSGLT2, también conocidos como "gliflozinas," constituyen un grupo de medicamentos aprobados para el manejo farmacológico de la DM2 que actúan como diuréticos e hipoglucemiantes. Su mecanismo de acción gira en torno al bloqueo selectivo de los transportadores SGLT2, lo que resulta en la reducción de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal del riñón y una disminución del umbral para la excreción de glucosa, que pasa de 180 a 50 mg/dl (37).

En relación al control glucémico en pacientes con DM2, los iSGLT2 han demostrado una reducción media de entre el 0,6% y el 1% en los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c). No obstante, esta eficacia está condicionada por la concentración de glucosa filtrada, siendo menos efectiva en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) reducida (38). Se ha observado que cuanto más alta es la HbA1c inicial, mayor es el impacto en la reducción de la HbA1c tras el manejo médico con iSGLT2 (39). Un metaanálisis de 2013 concluyó que, en comparación con el placebo, los iSGLT2 redujeron la HbA1c en monoterapia y en combinación con otras intervenciones en un promedio de 0.79% (IC del 95% de 0,96% y 0,62%), y 0,61% (IC del 95% de 0,69% a 0,53%), respectivamente (40).

Además de su capacidad para reducir la glicemia, estos fármacos ofrecen beneficios a nivel renal y cardiovascular (41). Uno de los mecanismos por los cuales este grupo de medicamentos ejercen un impacto en la salud es que al bloquear selectivamente los transportadores SGLT2 en el riñón, disminuyen la reabsorción de glucosa y aumenta su eliminación a través de la orina. Esta acción conduce a una reducción de los niveles de glicemia, contribuyendo a un mejor control metabólico. Adicionalmente, los iSGLT2 también promueven la pérdida de peso, ya que la glucosuria se acompaña de una reducción en la sobrecarga hídrica y, en consecuencia, una disminución del peso corporal. Esta pérdida de peso está asociada con mejoras en la sensibilidad a la insulina y una reducción de los factores de riesgo cardiovascular, así mismo por este efecto osmótico, se ha demostrado una disminución en la precarga ventricular izquierda y por consiguiente la presión arterial (4–16). La inhibición de los transportadores SGLT2 en los túbulos proximales tiene un impacto positivo en la curva de Frank-Starling y una reducción en las lecturas de presión arterial (42). Además, el efecto natriurético de estos medicamentos conduce a una retroalimentación túbulo-glomerular que aumenta el envío de sodio al aparato yuxtglomerular, lo que se traduce en una vasoconstricción de las arteriolas eferentes y una disminución de la presión intraglomerular, lo que podría explicar su efecto protector en el riñón a largo plazo (43).

2.3. RECOMENDACIONES EN LA PRESCRIPCIÓN DE ISGLT2.

Dentro de los iSGLT2 aprobados en Colombia se encuentran la empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina. Si bien todos los iSGLT2 están indicados para el tratamiento de DM2, se han encontrado beneficios adicionales más allá del control glucémico para grupos específicos de pacientes (44). Por ejemplo, para pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular, la empagliflozina y la canagliflozina están aprobadas para reducir el riesgo de muerte cardiovascular, la dapagliflozina está aprobada para reducir el riesgo de hospitalización por FC (44). Otro ejemplo se encuentra en pacientes con FC con FEVI reducida y nefropatía diabética en quienes se encuentra aprobado el uso de canagliflozina para reducir el riesgo cardiovascular y el progreso de la enfermedad renal.

A partir de 2013, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) otorgó la aprobación para el uso de Dapagliflozina en el manejo de la DM2, tanto en monoterapia como en combinación con otros medicamentos (45). En ese mismo año, la FDA dio su aprobación para el uso de Canagliflozina en el mismo grupo de pacientes (40). Desde entonces, se han difundido y generalizado las recomendaciones para el empleo de iSGLT2 en el manejo de pacientes con DM2. Además, diversas sociedades y asociaciones de endocrinología han incorporado este grupo farmacológico en sus recomendaciones.

En 2015, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) incluyó a los iSGLT2 como una recomendación para terapia combinada en pacientes con DM2 que no habían alcanzado sus metas de HbA1c después de tres meses de tratamiento exclusivo con metformina (44). Esta inclusión resaltó las ventajas de los iSGLT2, que incluyen un bajo riesgo de hipoglucemia, la reducción de peso y la presión arterial, así como su efectividad en todas las etapas de la DM2. En la actualización de enero de 2023 (46), las recomendaciones para la terapia inicial se ajustan de acuerdo a las comorbilidades y el riesgo cardiovascular del paciente. Se sugiere el uso de iSGLT2, junto con agonistas del receptor GLP-1, como terapia de primera línea para aquellos pacientes con FC, ERC y/o alto riesgo cardiovascular, sin importar el nivel de HbA1c o el uso de metformina.

La Guía de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Endocrinología Clínica para el año 2022 recomienda el empleo de iSGLT2 en pacientes con DM2 (47), sin importar su nivel de control glucémico, metas terapéuticas o manejo farmacológico actual. Esto es particularmente relevante en casos de FC, ERC y/o alto riesgo cardiovascular, con una TFG superior a 20 mL/min/1.73 m². El objetivo es reducir la progresión de la ERC y mitigar el riesgo de enfermedad cardiovascular, respaldando esta recomendación con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia I. Del mismo modo, se sugiere el uso de iSGLT2 en pacientes con DM2 que presentan sobrepeso u obesidad, con la misma fuerza de recomendación.

De igual manera, en un estudio que analizó las tendencias en las prescripciones para pacientes con DM2 en el Reino Unido (48), desde el año 2000 hasta el 2017 se observó un aumento continuo en la prescripción de iSGLT2 a partir de 2012. En el año 2017, se registró un incremento del 22% (IC 95%, 17 - 27%) en su prescripción como parte de la terapia de segunda línea, considerada como terapia intensificada. Este aumento en la prescripción de iSGLT2 se alinea con las recomendaciones actuales que destacan su eficacia en pacientes con

DM2, especialmente aquellos con riesgo cardiovascular elevado, FC, ERC o sobrepeso u obesidad (47).

En Colombia a partir de 2015 fue aprobado por el INVIMA el uso de iSGLT2 dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina (49), esta última con registro vencido o cancelado desde 2020, inicialmente en combinación con metformina o en como monoterapia en pacientes intolerantes y en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular, a partir del 2022 se aprobó su uso como manejo complementario en adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, así mismo en pacientes adultos sin DM2 como terapia farmacológica complementaria a la terapia estándar en pacientes con FC sintomática con FEVI reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptidos natriuréticos.

Lasalvia, Gil Rojas y García realizaron un estudio de costo efectividad en el uso de Dapagliflozina vs inhibidores de DPP-4 (iDPP4) en Colombia (50), encontrando que la combinación entre Dapagliflozina y metformina resulta ser costo efectiva en el manejo médico de pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular que no respondan a monoterapia comparado con el uso de iDPP4 en combinación con metformina, aumentando los años de calidad de vida ajustados, el costo del tratamiento y reduciendo los gastos asociados a hipoglucemia, hospitalizaciones por FC y ERC.

2.4. EVIDENCIA EN PRESCRIPCIÓN DE ISGLT2 EN POBLACIÓN NO DIABÉTICA

Una vez demostrados los beneficios cardiovasculares de los iSGLT2 se realizaron ensayos clínicos para probar su eficacia en población sin DM2 con alto riesgo cardiovascular, encontrando significativos beneficios en términos de reducción de hospitalizaciones y mortalidad en pacientes con FC y cardiopatía isquémica.

El DAPA-HF que involucró a pacientes con FC con FEVI reducida (de los cuales el 55% no presentaban DM2), se administraron 10 mg diarios de Dapagliflozina (51). Durante un seguimiento de 18 meses, se observó una reducción significativa en los resultados compuestos, incluyendo el tiempo hasta la descompensación de la FC o la muerte por causas cardiovasculares, con un HR de 0.74 (IC 95%: 0.65-0.85; $p < 0.001$). Asimismo, se registró una disminución en la hospitalización por FC (HR de 0.70, IC 95%: 0.59-0.83) y en la mortalidad cardiovascular (HR de 0.82; IC 95%, 0.69-0.98).

El estudio EMPEROR-Reduced evaluó la eficacia de 10 mg diarios de empagliflozina en comparación con un placebo en pacientes con síntomas de FC con FEVI reducida (52). Después de un seguimiento de 16 meses, se observó una reducción significativa del 5.3% en las muertes cardiovasculares o las hospitalizaciones relacionadas con la FC en el grupo de intervención, con un HR de 0.75 (IC 95%, 0.65-0.86; $p < 0.001$). Este beneficio se constató tanto en pacientes con o sin DM2.

En un metaanálisis diseñado para investigar el efecto de los iSGLT2 en la FC con FEVI reducida (53), que incluyó los dos estudios previamente mencionados, reveló que la prescripción de iSGLT2 se asoció con una reducción de 13 puntos porcentuales en la mortalidad por cualquier causa (HR combinado de 0.87, IC del 95%: 0.77-0.98; $p = 0.018$) y una

disminución del 14% en la mortalidad cardiovascular (HR combinado de 0.86, IC del 95% 0.76 - 0.98; $p = 0.027$). En este estudio, el uso de iSGLT2 se relacionó con una reducción del 26% en el riesgo de muerte cardiovascular (HR 0.74, IC 95% 0.68 - 0.82; $p < 0.0001$), y una reducción del 25% en el compuesto de hospitalización recurrente por FC o muerte cardiovascular (HR 0.75, IC 95% 0.68 - 0.84; $p < 0.0001$). Estos beneficios del manejo médico con iSGLT2 se mantuvieron consistentes en diferentes subgrupos, incluyendo edad, género, antecedentes de DM2, uso concomitante con ARNI y TFG basal.

Posteriormente fue explorada la utilidad de los iSGLT2 en pacientes con FC y FEVI levemente reducida o conservada, encontrando evidencia similar a favor del beneficio cardiovascular. En el estudio DELIVER (54), con un seguimiento de 2.3 años, se observó que el resultado empeoramiento de la FC o muerte cardiovascular fue un 3,1% menor en comparación con el grupo de placebo (HR de 0.82, IC del 95% 0.73 a 0.92; $P < 0.001$). Además, se registró una menor incidencia de síntomas y eventos relacionados con la FC en el grupo en manejo con iSGLT2 en comparación con el grupo placebo. Estos resultados fueron consistentes en pacientes con una FEVI $\geq 60\%$ y $< 60\%$, así como en subgrupos predefinidos que incluyeron pacientes con o sin DM2. Por otro lado, en el estudio EMPEROR-preserved (55), se demostró que en pacientes con FC y FEVI preservada tratados con empagliflozina, se redujo el riesgo de eventos cardíacos importantes a través de la mejora de las puntuaciones en cuestionarios de calidad de vida, como el cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ).

El estudio SOLOIST-WHF (56), que investigó la administración de Sotagliflozina, ya sea durante la hospitalización o poco después del alta, en pacientes con DM2 que habían experimentado recientemente una descompensación de la FC, reveló una disminución significativa en el número de muertes por causas cardiovasculares, hospitalizaciones y visitas a servicios de urgencias relacionadas con la FC en comparación con el grupo que recibió placebo.

En un análisis de meta análisis que engloba estudios sobre el uso de iSGLT2 en pacientes con FC, sin importar su FEVI (17), se llevó a cabo un análisis específico para aquellos con FEVI conservada. Este análisis incluyó un total de 12,251 pacientes de los estudios DELIVER y EMPEROR-preserved, y los resultados demostraron que los iSGLT2 redujeron de manera significativa el desenlace combinado de muerte cardiovascular o la primera hospitalización por FC, con un HR de 0.80 y un IC del 95% de 0.73 a 0.87. Esta reducción se mantuvo consistente en ambos componentes del desenlace. Cuando se amplió el análisis para incluir a todos los pacientes de los cinco estudios identificados, sin considerar su FEVI (un total de 21,947 pacientes), se encontró una significativa reducción para el mismo desenlace con un HR de 0.77 y un IC del 95% de 0.72 a 0.82. Los efectos beneficiosos del manejo farmacológico se observaron de manera uniforme en los 14 subgrupos analizados, incluyendo aquellos divididos por su FEVI.

El estudio CHIEF-HF fue un ensayo clínico virtual que, aunque se suspendió tempranamente debido a cambios en las prioridades de los patrocinadores, proporcionó información (57). Este estudio evaluó el impacto del uso de canagliflozina en pacientes con FC, independientemente de su FEVI o la presencia de antecedentes de DM2. Los participantes se asignaron al azar

para recibir canagliflozina 10 mg o un placebo, y se evaluó su respuesta utilizando el cuestionario KCCQ después de 12 semanas de manejo médico. Se encontró que el grupo que recibió canagliflozina mostró una mejora significativa, con un aumento de 4.3 puntos en el puntaje del KCCQ en comparación con el grupo de control. Este beneficio se observó tanto en pacientes con FC con FEVI conservada como reducida, y en pacientes con o sin antecedentes de DM2, lo que respalda la conclusión de que la canagliflozina reduce de manera efectiva la carga de la enfermedad en pacientes con FC.

En el ensayo clínico EMPULSE un total de 530 pacientes con FC descompensada se aleatorizaron para recibir empagliflozina 10 mg o placebo por 90 días (58). Los desenlaces evaluados fueron la pérdida de peso ajustada según dosis de diuréticos de asa, el cambio desde el inicio de los valores de Nt-proBNP, hemoconcentración y puntaje en congestión clínica luego de 15, 30 y 90 días de tratamiento. Los pacientes que recibieron empagliflozina demostraron mayores reducciones en todos los marcadores de descompensación en todos los momentos de medición, para los días 13, 30 y 90 las diferencias de medias ajustadas de pérdida de peso en kg fueron de $-1,97$ ($-2,86$ $-1,08$), $-1,74$ ($-2,73$ $-0,74$) y $-1,53$ ($-2,75$ $-0,31$) respectivamente; para el peso ajustado fueron de $-2,31$ ($-3,77$ $-0,85$), $-2,79$ ($-5,03$ $-0,54$), $-3,18$ ($-6,08$ $-0,28$) kg por cada 40 mg IV de furosemida o equivalente respectivamente (todas con valor $p < 0,05$). La mayor pérdida de peso al día 15 se asoció con mayor probabilidad de beneficio clínico al día 90 (compuesto jerárquico de mortalidad por todas las causas, FC y un cambio en el puntaje total, de 5 puntos o más, en el KCCQ para cardiomiopatía respecto al de ingreso).

En el contexto de ERC, el estudio CREDENCE se destacó como un ensayo clínico que involucró a pacientes con DM2 y ERC (59), con una proporción de pacientes que presentaban una TFG inferior a $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Este estudio comparó el uso de canagliflozina 100 mg en comparación con un placebo. Se suspendió de manera temprana al observarse una reducción del 34% en el RR del desenlace compuesto, que abarcó ERC (diálisis, trasplante renal, reducción sostenida en TFG a menos de $15 \text{ mL/min/1.73m}^2$), duplicación de valores de creatinina o muerte por causas renales o cardiovasculares en el grupo de intervención en comparación con el grupo de placebo. Además, se observó una disminución del 20% en el desenlace secundario compuesto, que incluyó muerte cardiovascular, IAM y ACV, y un descenso del 39% en las hospitalizaciones por FC en el grupo que recibió canagliflozina. Es relevante destacar que estos beneficios cardiovasculares y renales se demostraron independientemente del control glucémico, lo que respalda la idea de que el mecanismo de acción de la canagliflozina proporciona beneficios más allá de su efecto hipoglucemiante.

En un metaanálisis del año 2019 llevado a cabo por Bae y colaboradores (15), el análisis de 48 estudios que abarcaron a 58,165 pacientes reveló resultados significativos relacionados con los iSGLT2. Estos fármacos demostraron una reducción significativa en la relación albuminuria/creatininuria (UACR) de -14.64 mg/g (IC 95%: -25.15 a -4.12 ; $p = 0.006$) en comparación con los grupos de control, y este efecto fue más pronunciado en pacientes con relaciones UACR más altas. Los cambios en la TFG no mostraron diferencias significativas entre los grupos ($0.19 \text{ mL/min/1.73 m}^2$; IC 95%: -0.44 a 0.82 ; $p = 0.552$). Sin embargo, los iSGLT2 lograron un retraso significativo en el deterioro de la eTFG en pacientes con una TFG

basal más alta y aquellos que continuaron el manejo farmacológico durante un período más largo. Además, el uso de iSGLT2 disminuyó el riesgo de microalbuminuria en comparación con los grupos de control (RR, 0.69; IC 95%: 0.49 a 0.97; $p = 0.032$) y de macroalbuminuria (RR, 0.49; IC 95%: 0.33 a 0.73; $p < 0.001$), así como el riesgo de empeoramiento de la nefropatía (RR, 0.73; IC 95%: 0.58 a 0.93; $p = 0.012$). Además, se observó una reducción significativa en el riesgo de ERC en el grupo de pacientes que recibió iSGLT2 en comparación con los controles (RR, 0.70; IC 95%, 0.57 a 0.87; $p = 0.001$). Estos hallazgos indicaron que los iSGLT2 brindan un beneficio renal al reducir el riesgo de desarrollo o progresión de la albuminuria, además de disminuir el riesgo de ERC en comparación con placebo u otros antidiabéticos.

Los hallazgos mencionados en la evidencia proporcionada han respaldado el crecimiento en la prescripción de los iSGLT2. La efectividad de estos medicamentos en mejorar los resultados cardiovasculares y renales, demostrada en una variedad de ensayos clínicos, ha impulsado su uso más allá de la población con DM2. Los estudios han revelado una reducción en la hospitalización y la mortalidad en pacientes con FC y han mejorado significativamente la calidad de vida de estos pacientes. Además, los beneficios renales, incluyendo la reducción de la albuminuria y la ERC, han fortalecido aún más el uso de los iSGLT2. No obstante el incremento en su prescripción también ha permitido identificar una serie de eventos adversos severos los cuales organizaciones internacionales como la ADA, han hecho advertencia (44,46).

2.5. EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL USO DE ISGLT2

En una revisión sistemática con meta-análisis publicado en 2022 que incluyó 3 ensayos clínicos que iniciaron iSGLT2 durante la hospitalización por FC descompensada (EMPULSE, EMPA-RESPONSE-AHF y SOLOIST-WHF) (60), se reportó un menor riesgo de eventos adversos mayores en el grupo de intervención sin ser significativo (RR: 0.85, 95% IC: 0.70–1.03, $p = 0.1$, $I^2 = 44\%$); comparado con placebo hubo una reducción del 22% en el riesgo de desarrollar LRA en el grupo con iSGLT2, sin ser estadísticamente significativa (RR: 0.78, 95% IC: 0.54–1.14, $p = 0.2$, $I^2 = 0\%$) y del 16% en el riesgo de desarrollo de IVU (RR: 0.84, 95% IC: 0.56–1.27, $p = 0.41$, $I^2 = 0\%$), así mismo se encontró un aumento del 18% el riesgo en del desarrollo de hipotensión (RR: 1.18, 95% IC: 0.76–1.84, $p = 0.45$, $I^2 = 0\%$) y del 49% en el riesgo de hipoglucemia (RR: 1.49, 95% CI: 0.86–2.58, $p = 0.79$, $I^2 = 0\%$) en el grupo de intervención sin encontrar diferencia estadística significativa.

2.5.1. INFECCIONES GENITOURINARIAS

Los iSGLT2, al operar de manera independiente a la insulina, evitan la reabsorción de glucosa y promueven su eliminación a través de la orina, lo que se ha comprobado ser eficaz en el control de los niveles de glicemia. Sin embargo, esta eliminación de glucosa en la orina puede aumentar la probabilidad de una mayor proliferación de microorganismos comensales en el área genital, incrementando el riesgo de IVU (61). Además, se ha observado que los iSGLT2 se asocian con un mayor riesgo de infecciones genitales, principalmente causadas por especies de *Candida*, debido al incremento de la concentración de glucosa en orina, lo que favorece el crecimiento bacteriano y fúngico (10). Se ha informado una prevalencia del 10% en mujeres adultas y del 5% en adultos varones con infecciones micóticas genitales entre los pacientes que toman iSGLT2 (10).

Un metaanálisis elaborado por la Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismos (JCEM) de 10 ensayos aleatorios, que incluyó a 71,553 adultos con DM2, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, ERC y/o FC, reveló hallazgos importantes (62). Se observó que el 86% de los pacientes tenían DM2. Los resultados de la revisión señalaron que los iSGLT2 se vincularon con un aumento significativo en el riesgo de infecciones genitales, con un RR de 3.56 (IC del 95%: 2.84 a 4.46) en el análisis de siete ensayos. Además, en análisis específicos de pacientes con DM2, se encontró un mayor riesgo de infecciones genitales relacionado con los iSGLT2, con un RR de 4.65 (IC del 95%: 1.68 a 12.83) en el análisis de dos ensayos.

En una revisión sistemática que abarcó 86 ensayos aleatorios y evaluó a un total de 50,880 adultos con edades promedio de 49 a 69 años, todos diagnosticados con DM2, y con un período de seguimiento promedio de 42 semanas, se analizaron los efectos de los iSGLT2, incluyendo canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina en varias dosis (63). La revisión también consideró diversos comparadores, como placebos y otros agentes hipoglucemiantes. Los hallazgos revelaron que los iSGLT2 estaban asociados con un mayor riesgo de infecciones genitales en comparación con el placebo (RR de 3.37 IC del 95% entre 2.89 y 3.93) en el análisis de 72 ensayos que involucraron a 37,116 pacientes, así como en comparación con el control activo (RR de 3.89 IC del 95% entre 3.14 y 4.82) en el análisis de 22 ensayos con 15,966 pacientes (64).

Posterior a la aprobación de estos fármacos se observaron informes de casos en los cuales se sugirió que existe un posible aumento del riesgo de contraer infecciones genitales tras el inicio del tratamiento con iSGLT2, una de las cuales es considerada grave como lo es la gangrena de Fournier (61). La Unión Europea llevó a cabo una revisión de los casos reportados de gangrena de Fournier asociados con iSGLT2. Aunque la DM2 se considera un factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad, se cree que algunos de los informes posteriores a la comercialización en la Unión Europea podrían estar relacionados con el uso de estos medicamentos (65).

2.5.2. DEPLECIÓN DE VOLUMEN (HIPOVOLEMIA)

La depleción de volumen (hipovolemia) se origina por un aumento de la micción debido a la glucosuria y la eliminación de sodio relacionada con los iSGLT2. El mecanismo de inhibición de los iSGLT2 produce una notable excreción de energía en forma de glucosa y otras sustancias disueltas como el sodio y sus iones asociados a través de la orina. El proceso de reabsorción tubular de sustancias filtradas, tales como glucosa, sodio, potasio y cloro, es característico de la preservación del agua en el cuerpo. Sin embargo, en adultos mayores puede causar hipotensión ortostática y deshidratación (23,66). De manera predecible, el aumento en la natriuresis o glucosuria tiene un efecto diurético osmótico, provocando un aumento en el volumen de orina, lo que a su vez se traduce en una disminución mensurable de 3 a 6 mmHg en la presión arterial y en el volumen extracelular (67).

Asimismo, en el metanálisis mencionado previamente, realizado por la JCEM (61), se observó que los iSGLT2 estaban relacionados con un aumento significativo en el riesgo de depleción de volumen (RR 1.14; IC del 95 %: 1.06-1.23) en un análisis que abarcó 9 ensayos. Sin embargo, en el análisis de subgrupos que se centró en 3 ensayos limitados a pacientes con DM2, no se encontró una asociación significativa entre los iSGLT2 y un mayor riesgo de depleción de volumen.

2.5.3. CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Los iSGLT2 reducen la glicemia al evitar la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal. Sin embargo, se ha observado una posible relación entre estos medicamentos y el riesgo de CAD con niveles normales de glucosa. Se ha informado de una incidencia de CAD asociada con iSGLT2 de 1,6 por cada 1.000 personas-año en estudios de cohortes y 1 por cada 1.000 personas-año en ensayos controlados aleatorizados (68), lo cual ha llevado a la FDA a emitir una advertencia al respecto (69).

La CAD ocurre cuando el organismo no dispone de suficiente insulina para inhibir la lipólisis, lo que produce la formación de cuerpos cetónicos. Se cree que los iSGLT2 disminuyen la cantidad de glucosa en circulación, lo que reduce la producción de insulina necesaria, lo que puede resultar en CAD a pesar de que la glicemia sea normal. Además, los iSGLT2 pueden contribuir a la cetoacidosis euglicémica al favorecer la absorción de cuerpos cetónicos en los túbulos renales (64).

En una revisión sistemática que incluyó tres ensayos clínicos aleatorios, los cuales involucraron un total de 34,322 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica sintomática o riesgo de desarrollarla, se evaluaron los efectos de los iSGLT2 en comparación con placebos (16). Estos ensayos comprendieron el EMPA-REG OUTCOME (que empleó empagliflozina a dosis de 10-25 mg una vez al día), los estudios del programa CANVAS (canagliflozina a dosis de 100-300 mg una vez al día) y el DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina a dosis de 10 mg una vez al día). La población promedio tenía 63 años de edad, con un 65% de hombres, un 60% con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, y un 11.3% con antecedentes de FC. Se registraron tasas de abandono temprano del tratamiento que variaron entre el 23% y el 29.5%, y el período de seguimiento promedio osciló entre 2.4 y 4.2 años. En este estudio se

identificó una asociación entre los iSGLT2 y un aumento en el riesgo de CAD (HR 2.2, IC del 95%: 1.25-3.87) en el análisis de estos tres ensayos que involucraron un total de 34,305 pacientes. La incidencia de CAD varió de menos de 0.1 a 0.4 casos por cada 1,000 pacientes-año en los grupos que recibieron placebos.

2.5.4. HIPOGLUCEMIA

Los iSGLT2 disminuyen los niveles de glucosa en sangre inhibiendo la reabsorción de glucosa en el riñón (42). Estos fármacos pueden disminuir los niveles de glucosa de forma proporcional a la TFG, lo que significa que en pacientes con ERC, su efecto hipoglucemiante es menor. A diferencia de muchos otros tratamientos actuales para la DM2, el mecanismo de acción de los iSGLT2 no está relacionado con la acción de la insulina ni con la función de las células beta pancreáticas (70).

Los efectos positivos en el sistema renal y cardiovascular que se han observado en grandes ensayos clínicos de resultados cardiovasculares, unos pocos meses después de iniciar la terapia con iSGLT2, no parecen explicarse únicamente por su impacto en el control de la glucosa en la sangre, y es probable que otros mecanismos también están involucrados. Además, es posible que los iSGLT2 tengan poca probabilidad de presentar los efectos negativos asociados con otros fármacos antihiper glucémicos que contrarrestan los beneficios de un mejor control de la glucemia en el sistema cardiovascular, tales como el aumento del peso corporal y el riesgo de hipoglucemia (71).

2.6. FARMACOVIGILANCIA

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), “la farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema de salud relacionado con medicamentos o vacunas” (72). En el ámbito internacional, existen múltiples organizaciones encargadas de realizar farmacovigilancia para garantizar la seguridad y eficacia en la administración de los medicamentos (73–76).

En relación a la seguridad en la administración de iSGLT2 en Estados Unidos, la FDA ha emitido varias advertencias sobre eventos adversos de estos medicamentos, como la CAD y la fascitis necrotizante genital. En el año 2015, se identificó que algunos pacientes que utilizaron estos medicamentos entre el periodo de 2013 y 2014, desarrollaron CAD en un periodo promedio de dos semanas posterior al inicio de iSGLT2 (69). Posteriormente, en agosto de 2018, la FDA también advirtió sobre la relación entre los iSGLT2 y la fascitis necrotizante genital, exigiendo medidas de advertencia para la prescripción de estos medicamentos. Entre marzo de 2013 y 2018, se identificaron 12 casos de gangrena de Fournier en pacientes que utilizaban iSGLT2. De estos pacientes, todos requirieron hospitalización y procedimiento quirúrgico, pero uno falleció (22). Ante esto, la FDA resaltó la importancia de estar al tanto de estos eventos adversos y garantizar la seguridad de los pacientes que utilizan estos medicamentos.

En el año 2016, la EMA emitió una serie de recomendaciones relacionadas con el riesgo de CAD en relación al uso de iSGLT2 en España. Estas recomendaciones indican que se debe considerar el diagnóstico de CAD en pacientes con riesgo sin la necesidad de tener hiperglucemia. La mayoría de los casos de CAD relacionados con el uso de iSGLT2 se han presentado en los primeros meses de manejo y en concomitancia con otros factores de riesgo conocidos de cetoacidosis. Además, la EMA recomienda que los pacientes que estén en manejo con los iSGLT2 estén atentos a los síntomas relacionados con la CAD, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, entre otros (77).

En el Reino Unido, la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ha informado de casos de fascitis necrotizante genital en pacientes que recibieron iSGLT2. Según sus investigaciones, de los 548,565 pacientes con indicación de iSGLT2 al año, reciben la notificación 6 casos de pacientes con gangrena de Fournier. La MHRA recomienda que los pacientes que toman iSGLT2 sean advertidos sobre la necesidad de buscar atención médica de manera urgente si experimentan síntomas en el área genital que puedan sugerir una gangrena de Fournier (65).

En Colombia, se aprobó el financiamiento de medicamentos pertenecientes al grupo farmacológico iSGLT2 a través de la Resolución 5857 del año 2018 del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) por medio del Plan de Beneficios (PB) (30). Desde entonces, los iSGLT2 han sido incluidos en el PB para su formulación y la última actualización de los servicios financiados con recursos de la UPC se realizó a finales del año 2022, según lo establecido en la Resolución 2820 de 2022 del MSPS (78).

En cuanto a la farmacovigilancia de los iSGLT2 en Colombia, en mayo de 2020 el INVIMA publicó información relacionada con la seguridad de estos medicamentos y su conexión con eventos adversos, como la fascitis necrotizante genital. Informan que en el periodo entre el año 2002 y 2020 no se han registrado eventos adversos relacionados con los iSGLT2 para los medicamentos dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina. No obstante, a pesar de que no se han registrado, el INVIMA realizó un llamado a ajustar la información publicada en estos medicamentos con la finalidad de advertir sobre estos eventos adversos. El INVIMA resalta la importancia de estar atentos a síntomas sugestivos a alguno de estos eventos adversos para buscar atención médica inmediata (79).

2.7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

En un artículo publicado por Sage Journals en 2016 sobre las interacciones clínicas y farmacológicas de los medicamentos antidiabéticos, se destacó que los iSGLT2, debido a su efecto diurético adicional, podrían requerir ajustes de dosis en pacientes bajo tratamiento diurético concomitante. Por otro lado, se señaló que estos inhibidores muestran una alta afinidad por las proteínas plasmáticas, aunque hasta la fecha no se han observado interacciones clínicamente significativas debido a este fenómeno. En términos generales, se ha informado que los iSGLT2 no presentan interacciones clínicamente relevantes, ya sea con otros fármacos antidiabéticos o con medicamentos concomitantes (80).

En un artículo publicado en 2014 en la revista científica *Clinical Pharmacokinetics*, se evaluaron las potenciales interacciones farmacológicas de los medicamentos dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina, según lo descrito en la literatura. Se observó que parámetros farmacocinéticos como la concentración plasmática máxima no experimentaron cambios significativos con la administración concomitante de otros fármacos hipoglucemiantes o agentes cardiovasculares comúnmente utilizados en pacientes con DM2. Se evaluó el efecto de la coadministración de estos fármacos con otros agentes hipoglucemiantes, como metformina, glibenclamida, pioglitazona, sitagliptina y linagliptina, así como con otros agentes cardiovasculares, como simvastatina, valsartan, ramipril, hidroclorotiazida, torasemida, verapamilo y warfarina, sin identificar cambios estadísticamente significativos en las características farmacocinéticas de los iSGLT2 (81).

En concordancia con lo anterior, en un artículo publicado por Namyi Gu y colaboradores se evaluó la posibilidad de interacciones farmacocinéticas entre iDPP-4 e iSGLT2. Al revisar 6 de los estudios publicados en la literatura se identificó que en uno de ellos la interacción farmacológica entre la linagliptina y empagliflozina generó una disminución del 12% de la concentración máxima, no obstante se argumentó que esta disminución no fue clínicamente significativa (0,88 IC 90 %, [0,79–0,99]), los otros estudios de interacción farmacológica no mostraron cambios estadísticamente significativos (82).

Considerando los efectos farmacológicos descritos y los otros grupos farmacológicos usados para el manejo de la FC, particularmente con FEVI, se recomienda la titulación desde dosis bajas y al alta según tolerancia de los medicamentos usados para el bloqueo neurohumoral (83), los estudios que han evaluado el uso de iSGLT2 en este contexto describen un uso concomitante de estos medicamentos mayor al 75% para diuréticos de asa, IECA/ARA II o ARNI y betabloqueadores y hasta un 43% con antagonistas de aldosterona, sin evidenciar desenlaces adversos en seguridad (54,84). Se destaca la precaución en el uso de estas moléculas en pacientes con DM2 manejados con insulina, con ingesta reducida o con cambios en la dosis habitual de insulino terapia (84).

En un metaanálisis que evaluó efectividad y seguridad de la combinación de sacubitril/valsartan + iSGLT2 en pacientes con FC con FEVI reducida, se encontró un aumento hasta del 55% en la depleción de volumen en los pacientes tratados con la combinación respecto a monoterapia (85).

Otros estudios sugieren que la combinación de los medicamentos usados para el manejo de la FC puede inducir o empeorar la anemia, condición que empeora desenlaces en esta patología sin embargo se aclara que el beneficio en mortalidad sobrepasa los riesgos, resaltando que es una condición que debe investigarse y tratarse activamente para continuar los medicamentos (86).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia de presentación de eventos adversos asociados al inicio de iSGLT2 por cualquier indicación en pacientes adultos hospitalizados

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la frecuencia de ocurrencia de eventos adversos en pacientes adultos hospitalizados de acuerdo con el tipo de iSGLT2 utilizado.
- Identificar los factores sociodemográficos (sexo, edad, raza, entre otros) de los pacientes que desarrollaron algún evento adverso relacionado al uso de iSGLT2.
- Determinar los factores clínicos (comorbilidades, tratamientos concomitantes, duración de hospitalización, entre otros) de los pacientes que desarrollaron algún evento adverso relacionado al uso de iSGLT2.

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se llevó a cabo una revisión de alcance (scoping review) con el propósito de sintetizar la evidencia disponible acerca de los eventos adversos relacionados con el uso de iSGLT2 en pacientes adultos hospitalizados, así como los factores que influyen en la ocurrencia de dichos eventos.

4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron estudios descriptivos, reportes de caso, estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas con o sin metanálisis que incluían pacientes adultos hospitalizados que recibieron tratamiento con iSGLT2 por cualquier indicación (DM2, FC, ERC, entre otros), y en el que se describiera la ocurrencia de eventos adversos asociados al uso de estos medicamentos.

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos que cumplan con la población y desenlace interés: Pacientes adultos hospitalizados que recibieron tratamiento con iSGLT2 y en el que se describiera la ocurrencia de eventos adversos.
- Artículos publicados en los últimos 10 años (enero 01 de 2014 hasta la actualidad).
- Artículos disponibles en idioma inglés o español.
- Artículos con disponibilidad de texto completo.

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos con fechas de más de 10 años de publicación
- Artículos de estudios en animales.
- Artículos de comentarios a los autores.

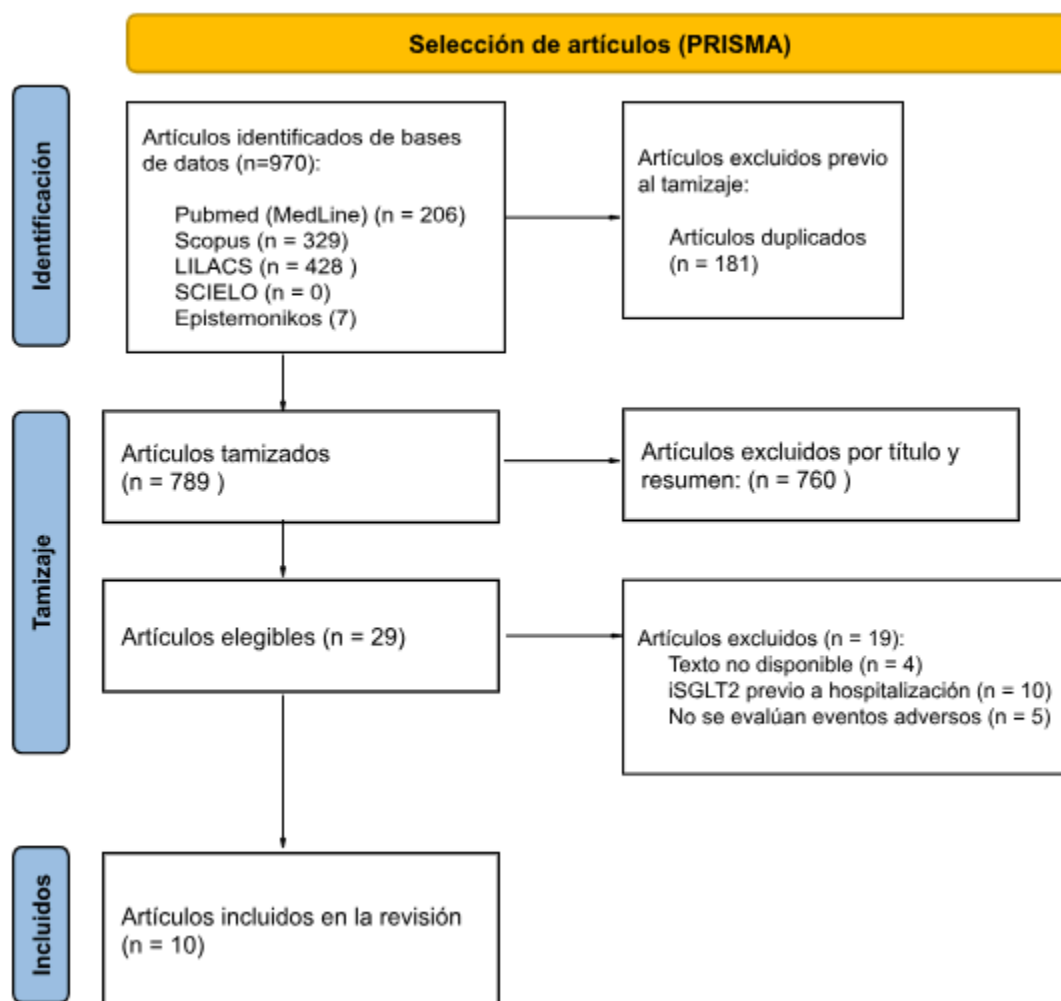
4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda en las bases de datos PubMed (MedLine), Scopus, LILACS, Scielo y Epistemonikos, utilizando siguientes términos MESH y DECS: “Adulto”, “Adult”, “Aged”, “Middle Aged”, “Young Adult”, “Hospitalización”, “Hospitalization”, “Length of Stay”, “Patient Admission”, “Patient Discharge”, “Patient Handoff”, “Patient Readmission”, “Patient Transfer”, “Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2”, “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “SGLT-2 Inhibitors”, “SGLT 2 Inhibitors”, “SGLT-2 Inhibitor”, “Inhibitor, SGLT-2”, “SGLT 2 Inhibitor”, “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor”, “Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor”, “SGLT2 Inhibitor”, “Inhibitor, SGLT2”, “Gliflozins”, “Gliflozin”, “SGLT2 Inhibitors”, “Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos”, “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”, “Drug Related Side Effects and Adverse Reactions”, “Side Effects of Drugs”, “Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction”, “Drug Related Side Effects and Adverse Reaction”, “Adverse Drug Reaction”, “Adverse Drug Reactions”, “Drug Reaction, Adverse”, “Drug Reactions, Adverse”, “Reactions, Adverse Drug”, “Adverse Drug Event”, “Adverse Drug Events”, “Drug Event, Adverse”, “Drug Events, Adverse”, “Drug Side Effects”, “Drug Side Effect”, “Effects, Drug Side”, “Side Effect, Drug”, “Side Effects, Drug”, “Drug Toxicity”, “Toxicity, Drug”, “Drug Toxicities” y “Toxicities, Drug”. No hubo limitación por idioma, no obstante, posteriormente se excluyeron aquellos artículos que no estuvieran disponibles en los idiomas español o inglés. Adicionalmente solo se tuvieron en cuenta artículos publicados en los últimos 10 años. La estrategia de búsqueda puede consultarse en el **Anexo 1**.

4.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Entre los autores de forma independiente se revisaron el título y el resumen (abstract) de cada estudio encontrado mediante la estrategia de búsqueda, seleccionando los artículos según los criterios de elegibilidad previamente mencionados. Para garantizar la tamización de los estudios de forma independiente y enmascarada, se utilizó la plataforma Rayyan. Una vez terminada la tamización por cada investigador, se retiró el enmascaramiento y se resolvieron los conflictos por común acuerdo entre los investigadores, posteriormente se procedió a revisión del texto completo de los artículos tamizados y finalmente se incluyeron los estudios en el análisis. En la **Figura 1** se encuentra disponible el flujograma PRISMA que describe el proceso de selección.

Figura 1: Proceso de selección de estudios. Flujograma PRISMA.



Fuente: Elaboración propia.

4.5. EXTRACCIÓN DE DATOS

La extracción de la información se realizó de manera independiente por los autores en una matriz de Excel mediante una metodología estandarizada, extrayendo de los artículos datos como: autor, año, doi, país, título, diseño, objetivos, población y sus características, iSGLT2 prescrito y el evento adverso documentado de forma intrahospitalaria. La matriz de Excel con los datos extraídos se encuentra disponible en el **Anexo 2**.

5. RESULTADOS

En esta revisión se incluyeron 10 estudios, 2 reportes de caso, 3 estudios observacionales retrospectivos, 3 ensayos clínicos y 2 revisiones sistemáticas con metaanálisis.

El metaanálisis realizado por Soto-Chávez y colaboradores, evaluó la eficacia y seguridad de nuevos agentes orales e inyectables para tratar la DM2 en hospitales generales (87). Se incluyeron un total de 7 ensayos clínicos aleatorizados y 3 estudios no aleatorizados en la revisión. Los datos sobre los iSGLT2 fueron limitados; el estudio incluido en el metaanálisis con SGLT2i no documentó diferencias en los eventos adversos renales y urinarios versus el uso de insulina ($p = 0,293$).

En un metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de los iSGLT2 (sotagliflozina y empagliflozina) en pacientes hospitalizados por FC (88), no se encontró un efecto estadísticamente significativo en la mortalidad por todas las causas (OR de 0.70 y un IC del 95% [0.46, 1.08]), el uso de iSGLT2 no incrementó el riesgo de LRA (OR 0.76; IC del 95% [0.50, 1.16]), hipotensión (OR 1.17; IC del 95% [0.80, 1.71]) ni hipoglucemia (OR 1.51; IC del 95% [0.86, 2.65]). En resumen, el uso de iSGLT2 en pacientes hospitalizados por FC antes del alta demostró una mejora en la calidad de vida de los pacientes, sin incrementar significativamente la mortalidad ni los eventos adversos graves.

El estudio DARE-19 investigó los efectos de la dapagliflozina en los pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 (89). Los resultados fueron alentadores, mostrando que la dapagliflozina era eficaz y segura, sin importar la función renal inicial de los participantes. Este manejo demostró ser beneficioso en comparación con el placebo, con una tendencia positiva en la reducción de fallos orgánicos o muerte (hazard ratio 0.80; IC 95% 0.58-1.10) así como en la mejora del estado clínico a los 30 días (win ratio 1.09; IC 95% 0.97-1.22) (89). Estos efectos positivos se observaron en pacientes con diferentes niveles de función renal. En conclusión, los resultados del estudio DARE-19 indican que la la dapagliflozina podría ser beneficiosa en la prevención y recuperación de fallos orgánicos en pacientes hospitalizados con COVID-19, sin aumentar el riesgo de problemas renales.

En el estudio EMPULSE , un ensayo clínico aleatorizado diseñado para evaluar los efectos de la empagliflozina 10 mg día en desenlaces cardiovasculares se incluyeron 530 pacientes (265 con intervención), a los que se le inició empagliflozina o placebo luego de estabilización clínica; no hubo diferencias en los desenlaces de seguridad evaluados entre el grupo de intervención y placebo: efectos adversos que llevaron a no continuar medicamento (8,5% vs 12,9%), Depleción de volumen (12,7% vs 10,2%), Hipotensión sintomática (1,2% vs 1,5%), hipoglucemia (1,9% vs 1,5%), LRA (7,7% vs 12,1%), IVU (4,2% vs 6,4%), y no se presentaron episodios de CAD. En general se considera un medicamento seguro sin eventos adversos asociados significativos, con un impacto considerable en los desenlaces cardiovasculares evaluados (90).

En el ensayo clínico realizado por Schulze y colaboradores (91) se realizaron pruebas a 60 pacientes hospitalizados por FC Los participantes fueron asignados de manera aleatoria para recibir 25 mg diarios de empagliflozina o un placebo, adicional a los diuréticos de asa como

manejo médico estándar. El objetivo principal era evaluar la producción acumulativa de orina durante 5 días. Los resultados mostraron que agregar empagliflozina al manejo estándar aumentó la producción de orina en un 25% en comparación con el grupo que recibió placebo. Además, la empagliflozina mejoró la eficiencia diurética frente al placebo. A pesar del aumento en la producción de orina, la empagliflozina no afectó negativamente la función renal de los pacientes. No se observaron diferencias significativas en los marcadores de función o lesión renal, marcadores en sangre (creatinina, urea, ácido úrico, cistatina C y la TFG) marcadores en orina (total de proteínas en orina, albúmina, alfa 1 microglobulina, creatinina, ácido úrico y glucosa) entre los grupos de empagliflozina y placebo. También se observó una disminución más notable en los niveles de NT-proBNP en el grupo tratado con empagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre los dos grupos: Grupo empagliflozina y grupo placebo respectivamente, todos los datos se expresan como n/N total (%), empeoramiento de la FC 1 (3.3) a 4 (13.8), empeoramiento de la función renal 3/26 (11.5) a 9/28 (32.1), cambio en el estado de la coagulación al quinto día 1/23 (4.3) a 2/25, infecciones urinarias 1 (3.3) a 4 (13.8), ACV o AIT 1 (11.1) a 0, mortalidad a 30 días 1 (3.3) a 2 (6.9). En resumen estos hallazgos sugieren que la adición temprana de empagliflozina a la terapia diurética estándar puede aumentar la producción de orina en pacientes con FC sin perjudicar la función renal.

En un estudio observacional retrospectivo realizado por Kambara y colaboradores en Japón (92), se evaluó el impacto del manejo diurético sobre la LRA en pacientes con DM2 que requirieron hospitalización para el tratamiento de FC. Los pacientes se clasificaron en dos grupos: los que iniciaron iSGLT2 (9 tratados con empagliflozina y 3 con canagliflozina) y los que recibieron manejo médico convencional. Durante la hospitalización, no se registraron episodios de hipoglucemia o cetoacidosis. Sin embargo, se diagnosticó LRA en 11 pacientes del grupo de tratamiento convencional (58%) y en 2 pacientes del grupo tratado con iSGLT2 (16%), encontrando que la incidencia de LRA fue significativamente menor en el grupo que recibió iSGLT2 ($p = 0,031$).

En una revisión narrativa realizada por Hitchen y colaboradores, se analizaron dos estudios prospectivos observacionales en los cuales se buscaba iniciar la prescripción de iSGLT2 a pacientes con DM2 hospitalizados por un síndrome coronario agudo (SCA) o cirugía de bypass coronario (CABG), antes del egreso hospitalario (93). De los 391 pacientes estudiados, 110 (28,1%) recibieron iSGLT2 durante la hospitalización; 41 pacientes, en promedio, iniciaron el tratamiento 3 días después de un SCA y 69 pacientes 7 días después de la cirugía CABG. En los resultados se describe el reporte de reacciones adversas en dos pacientes tras la cirugía CABG: uno experimentó cetoacidosis euglucémica y otro cetosis leve sin acidosis 3 días después del inicio del iSGLT2.

Un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico realizado en Australia entre pacientes usuarios de iSGLT2 tanto en el ámbito ambulatorio como intrahospitalario, se describieron 14 casos de CAD asociadas al uso de iSGLT2 (Dapagliflozina 6; Empagliflozina 7; Canagliflozina 1), la cual se desarrolló en promedio 4 días posterior a la hospitalización y en pacientes con

períodos de ayuno prolongado (26 horas sin vía oral), estos pacientes se encontraban hospitalizados por patología quirúrgica y se determinó, en algunos con uso ambulatorio de iSGLT2 la continuidad del mismo a la misma dosis, y en otros casos la suspensión. Se describen como principales precipitantes: cirugía mayor, cirugía menor, infección y la no adherencia farmacológica (94).

Ritchie Taylor, et al, reportaron un caso de un hombre que presentó fractura de cadera, fue hospitalizado y se conciliaron la mayoría de medicamentos de base, incluyendo empagliflozina 10 mg día, fue llevado a cirugía hasta el día 4 de internación, pasando períodos de ayuno desde el día 2, durante el procedimiento desarrolla cetoacidosis euglucémica requiriendo infusión de insulina y vigilancia en cuidados intensivos, con evolución favorable en sala general adicionalmente presentó episodio de IVU manejado con antibióticos orales, posterior a lo cual tuvo evolución favorable y se dió egreso con antidiabéticos orales e insulino terapia. Los autores discuten la seguridad de continuar los iSGLT2 de manera intrahospitalaria, principalmente en pacientes sometidos a períodos de ayuno prolongados (95).

Cha et al, describe el caso de un hombre de 55 años, con antecedente de FC, fibrilación auricular y prediabetes, quien ingresa por clínica de FC descompensada, ajustándose manejo intrahospitalario de bloqueo neurohumoral, incluyendo un aumento de la dosis de Dapagliflozina, previamente 5 mg y durante hospitalización 10 mg, paciente desde su ingreso con necesidad de doble soporte inotrópico no tolerando retiro del mismo por lo que fue ingresado a lista de trasplante y durante estancia llevado a trasplante cardíaco, durante el procedimiento presenta acidosis metabólica con anión GAP elevado e hiperlactatemia, requiriendo infusión de insulina, se discuten diferentes mecanismos que pudieran explicar el desarrollo de esta complicación en pacientes prediabéticos, principalmente insulinoresistencia, el aumento de la dosis de dapagliflozina durante la hospitalización y el uso de esteroides a dosis altas como terapia inmunosupresora. Se resalta la importancia de vigilar la aparición de este tipo de complicaciones incluso en pacientes con prediabetes (96).

6. DISCUSIÓN

Esta revisión de alcance incluyó 10 estudios: 2 reportes de caso, 3 estudios observacionales retrospectivos, 3 ensayos clínicos y 2 revisiones sistemáticas con metaanálisis. Los principales eventos adversos asociados al uso de iSGLT2 en pacientes adultos hospitalizados incluyeron CAD, infecciones genitourinarias, LRA y complicaciones metabólicas durante períodos de ayuno o procedimientos quirúrgicos.

En el metaanálisis realizado por Soto Chavez y cols (87), se destaca la creciente evidencia sobre el uso de antidiabéticos orales y subcutáneos en el ámbito intrahospitalario, la mayor evidencia disponible es sobre el uso de iDDP4, sugiriendo que en desenlaces de seguridad y efectividad es muy similar a la insulina. La evidencia para el uso de iSGLT2 es muy limitada, sin embargo sugiere su seguridad en este contexto. La evidencia disponible apunta a que estos antidiabéticos podrían reemplazar la insulina para el control glucémico intrahospitalario, sin embargo la calidad de la evidencia es insuficiente para realizar recomendaciones y cambiar la práctica clínica actual, es necesaria la realización de más estudios.

Los hallazgos de la revisión sistemática con metaanálisis realizada por Salah y colaboradores (88), resaltan que el inicio de los iSGLT2 en pacientes con FC durante la hospitalización disminuye las tasas de rehospitalización posterior al alta. Adicionalmente, los iSGLT2 optimizan el metabolismo energético cardiaco, presentan efecto antiinflamatorio, inhiben del sistema nervioso simpático y la reducción del estrés oxidativo. No obstante, se resalta la precaución en la prescripción de estos medicamentos especialmente en pacientes con hipoglicemia o LRA.

El estudio DARE-19 (89), demostró seguridad de la dapagliflozina en pacientes hospitalizados agudamente enfermos, independiente de tu tasa de filtración glomerular. En la práctica actual rutinariamente se suspende el uso de iSGLT2 en pacientes hospitalizados por los riesgos potenciales de deshidratación, lesión renal aguda y cetoacidosis diabética, sin embargo esto no está respaldado por evidencia suficiente. Con los resultados de este estudio se sugiere que puede no ser necesaria la suspensión de los iSGLT2 durante la hospitalización siempre y cuando los pacientes sean adecuadamente vigilados.

En el ensayo clínico EMPULSE se logra identificar que el inicio del tratamiento con empagliflozina en pacientes hospitalizados por FC reduce la mortalidad por todas las causas (90), mejora la calidad de vida al reducir los síntomas de la FC durante los primeros 90 días posteriores al ingreso hospitalario. Es importante destacar que este ensayo clínico incluyó pacientes sin antecedente previo de FC y que aún no habían sido tratados. Las cifras de EMPULSE sugieren que agregar empagliflozina al tratamiento estándar para la FC produce beneficios clínicos. Adicionalmente, se resalta que no se informaron eventos de CAD.

El estudio EMPAG-HF fue diseñado para monitorear los efectos tempranos del uso de iSGLT2 en fase aguda del tratamiento depleto en falla cardiaca descompensada (91), en general se encontró que el uso temprano de empagliflozina es seguro y bien tolerado, sin demostrar diferencias en lesión renal. Adicionalmente, al igual que en estudios con uso ambulatorio de iSGLT2, se demostró que existe una reducción inicial de la TFGe, seguido de un aumento en la misma a los 30 días, posteriormente se observó una reducción intermitente de la tasa de

filtración glomerular, en las primera 2 a 4 semanas del tratamiento, y un posterior aumento entre 2 y 3 meses, estos efectos fueron más evidentes en pacientes con terapia diurética adicional y enfermedad renal avanzada, lo que podría resaltar poblaciones más vulnerables a la aparición de efectos adversos.

En Japón, Kambara y colaboradores evaluaron mediante un estudio observacional, si el inicio de iSGLT2 fue efectivo para el tratamiento de la FC en pacientes con DM2 (92). Los resultados de este estudio permiten identificar que el inicio de los iSGLT2 posterior a la FC disminuyó el uso de diuréticos. Así mismo, el uso de los iSGLT2 previnieron LRA durante el tratamiento. Si bien se describen casos de LRA en pacientes que recibieron tratamiento con iSGLT2, estos fueron significativamente menores que los pacientes que recibieron tratamiento con diurético de asa.

Hitchen y cols (93), resaltan la importancia de considerar iniciar iSGLT2 tempranamente después de un evento cardiovascular en pacientes diabéticos, teniendo presentes riesgos de hipotensión, depleción de volumen, lesión renal aguda y cetoacidosis diabética, así mismo favorecen programas de educación y algoritmos de prescripción que puedan reducir los efectos adversos, insisten en la iniciación o el reinicio de iSGLT2 al alta o cerca al momento del alta no se ha asociado a daño, por lo que sugieren ofrecer aprovechar el beneficio cardiovascular.

Los hallazgos de Hamblin y colaboradores en su estudio de cohorte han identificado que la CAD es una complicación asociada al uso de los iSGLT2 en pacientes hospitalizados por patología quirúrgica, especialmente aquellos que han pasado por periodos prolongados de ayuno (94). Estos hallazgos subrayan la necesidad de una cuidadosa monitorización y posible ajuste del tratamiento con iSGLT2 en situaciones de estrés quirúrgico y ayuno para prevenir la CAD. Con el incremento en la prescripción de los iSGLT2 es importante que tanto médicos como pacientes sean conscientes del riesgo de desarrollar CAD. Se resalta que estos medicamentos no deben prescribirse en pacientes hospitalizados o que tengan limitaciones en la ingesta de alimentos.

En el reporte de caso escrito por Taylor en donde se describe la aparición de cetoacidosis euglucémica en paciente con fractura de cadera se destaca la importancia de la conciliación medicamentosa al momento del ingreso, principalmente en pacientes con indicación quirúrgica electiva o de urgencias, así mismo se sugiere el monitoreo de cetonas aún en ausencia de hiperglucemia (95). Estos pacientes deben ser priorizados para sus intervenciones y así mismo se debe procurar periodos de ayuno prolongados. En este caso se resaltan los posibles escenarios de mayor riesgo para pacientes diabéticos y que el médico debe conocer e intervenir para evitar la aparición de complicaciones.

Finalmente esta revisión cuenta con el reporte de caso documentado por Cha et al, en el cual se identifica a un hombre adulto con diagnóstico de FC en quien durante su hospitalización requiere ajuste de bloqueo neurohumoral con iSGLT2 y doble soporte inotrópico (96). No obstante, a pesar del manejo indicado es llevado a trasplante cardiaco donde presenta CAD. Algunos de los desencadenantes de este evento adverso pudieron estar relacionados al incremento en la dosis de dapagliflozina así como el uso de esteroides como terapia inmunosupresora.

En términos generales, los estudios incluidos muestran una variabilidad en los eventos adversos relacionados con el uso de iSGLT2. Las revisiones sistemáticas con metaanálisis incluidos en el estudio indican que, aunque hay evidencia limitada sobre el uso de iSGLT2 en el ámbito hospitalario, estos medicamentos son seguros para el control glucémico (87). Se resalta que el inicio de iSGLT2 en pacientes con FC durante la hospitalización reduce las tasas de rehospitalización, mejorando el metabolismo, con efectos antiinflamatorios y reducción del estrés oxidativo, aunque se deben tomar precauciones en pacientes con hipoglicemia o LRA (88).

De la misma forma, los ensayos clínicos DARE 19, EMPULSE y EMPA-HF, demuestran la seguridad y tolerancia de la dapagliflozina y empagliflozina en pacientes con FC, sugiriendo que no siempre es necesario suspender los iSGLT2 durante la hospitalización si hay un monitoreo adecuado (89–91).

En contraste con lo anterior, los reportes de caso y algunos estudios observacionales resaltan riesgos específicos (93–96), como la cetoacidosis euglucémica en contextos de ayuno prolongado y procedimientos quirúrgicos. Estos hallazgos sugieren que, aunque los iSGLT2 pueden ser beneficiosos en muchos casos, es esencial un monitoreo riguroso y una evaluación individualizada de los riesgos y beneficios en pacientes hospitalizados.

Los resultados de esta revisión son consistentes con la literatura existente que sugiere un perfil de seguridad favorable de los iSGLT2 en diversas poblaciones de pacientes. Sin embargo, se destaca que la incidencia de cetoacidosis euglucémica y otros eventos adversos metabólicos puede ser más alta en pacientes hospitalizados, especialmente aquellos sometidos a ayuno prolongado o procedimientos quirúrgicos. Estos hallazgos subrayan la necesidad de una evaluación cuidadosa y un monitoreo específico en este grupo de pacientes.

Una limitación importante de esta revisión es la variabilidad en la calidad y el diseño de los estudios incluidos, que abarca desde reportes de caso hasta ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis. La heterogeneidad en los tipos de estudios y las poblaciones de pacientes puede influir en la generalización de los resultados. Además, algunos estudios incluyeron un número limitado de pacientes, lo que puede afectar la robustez de las conclusiones.

Futuras investigaciones deben centrarse en ensayos clínicos bien diseñados que evalúen la seguridad y eficacia de los iSGLT2 en pacientes hospitalizados, con un enfoque especial en identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse más de estas intervenciones y aquellos que podrían estar en mayor riesgo de eventos adversos. También se necesita más investigación sobre las estrategias para mitigar los riesgos asociados, como protocolos de manejo específicos para prevenir la cetoacidosis euglucémica.

7. CONCLUSIONES

Aunque los iSGLT2 pueden ser seguros y efectivos en mejorar los desenlaces clínicos en pacientes hospitalizados con FC y DM2, algunos de los estudios describen eventos adversos como cetoacidosis euglucémica o LRA. Estos hallazgos subrayan la necesidad de un monitoreo riguroso y una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios antes de la administración de iSGLT2 en pacientes hospitalizados. No obstante, los resultados son insuficientes para conocer el perfil de seguridad de los iSGLT2 en entornos hospitalarios, es por esto que resulta necesaria la realización de futuras investigaciones que proporcionen datos más claros sobre el desarrollo de eventos adversos asociado a la prescripción de iSGLT2 en pacientes adultos hospitalizados.

8. FINANCIACIÓN Y CONFLICTOS DE INTERÉS

En la presente revisión de alcance se utilizaron recursos propios de los autores. La información se obtuvo de cada una de las bases de datos, directamente de las plataformas con acceso gratuito del CRAI de la Universidad del Rosario. Adicionalmente, se expresa que no se presentan conflictos de interés.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, esta investigación se clasifica como una investigación sin riesgo (97). La metodología se basó en una revisión de la literatura, sin llevar a cabo intervenciones, procedimientos o modificaciones intencionadas de las variables biológicas, fisiológicas o sociales de los individuos. Esto implica que el presente estudio no representó ningún riesgo para la población. Además, esta investigación se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki.

Las revisiones de alcance son revisiones integrativas que recogen información de artículos ya publicados, por lo que implican la no realización de intervenciones sobre individuos, se utilizó una metodología rigurosa y reproducible de la búsqueda de la información, la cual fue realizada de manera independiente y enmascarada por los evaluadores con el fin de controlar posibles sesgos. El documento final fue evaluado en la plataforma Turnitin, asegurando su originalidad y el cumplimiento de los estándares académicos.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev.* 1 de agosto de 2011;32(4):515-31.
2. Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circ Res.* 11 de mayo de 2018;122(10):1439-59.
3. Scheen AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs.* enero de 2015;75(1):33-59.
4. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 11 de noviembre de 2016;11(11):e0166125.
5. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de marzo de 2012;97(3):1020-31.
6. Inoue H, Morino K, Ugi S, Tanaka-Mizuno S, Fuse K, Miyazawa I, et al. Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, reduces bodyweight and fat mass, but not muscle mass, in Japanese type 2 diabetes patients treated with insulin: A randomized clinical trial. *J Diabetes Investig.* julio de 2019;10(4):1012-21.
7. Fukuda T, Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, Asakawa M, Takeuchi T, et al. Ipragliflozin Reduces Epicardial Fat Accumulation in Non-Obese Type 2 Diabetic Patients with Visceral Obesity: A Pilot Study. *Diabetes Ther.* agosto de 2017;8(4):851-61.
8. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care.* 12 de junio de 2018;41(8):1801-8.
9. Yao D, Wang S, Wang M, Lu W. Renoprotection of dapagliflozin in human renal proximal tubular cells via the inhibition of the high mobility group box 1-receptor for advanced glycation end products-nuclear factor- κ B signaling pathway. *Mol Med Rep.* 1 de octubre de 2018;18(4):3625-30.
10. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* diciembre de 2020;17(12):761-72.
11. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 9 de febrero de 2016;65(5):1190-5.
12. Heerspink HJL, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* septiembre de 2013;15(9):853-62.
13. Burns KD, Cherney D. Renal Angiotensinogen and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition: Insights from Experimental Diabetic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 28 de marzo de 2019;49(4):328-30.
14. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. 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). *Circulation.* 9 de febrero de 2021;143(6):516-25.
15. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Sodium-Glucose

- Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep.* 10 de septiembre de 2019;9:13009.
16. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. 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.* enero de 2019;393(10166):31-9.
 17. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *The Lancet.* septiembre de 2022;400(10354):757-67.
 18. Udell JA, Jones WS, Petrie MC, Harrington J, Anker SD, Bhatt DL, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition for Acute Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 24 de mayo de 2022;79(20):2058-68.
 19. Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 2022;22(1):39-52.
 20. Chieng JHL, Sia TK, Teo YH, Wong JZA, Ng TJY, Teo YN, et al. Evaluating the Initiation of Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors within 2 Weeks of an Acute Hospital Admission: A Systematic Review and Meta-Analysis of Nine Clinical Trials. *Med Princ Pract.* 4 de abril de 2022;31(3):215-23.
 21. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, Cappetta D, Urbanek K, De Angelis A, et al. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Front Cardiovasc Med.* 21 de septiembre de 2022;9:1010693.
 22. Food and Drug Administration. FDA. FDA; 2019 [citado 28 de abril de 2023]. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>
 23. Scheen AJ. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* octubre de 2020;16(10):556-77.
 24. Patakfalvi L, Brazeau AS, Dasgupta K. Physician experiences with sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, a new class of medications in type 2 diabetes, and adverse effects. *Prim Health Care Res Dev.* 2019;20:e50.
 25. Tamez-Perez HE, Delgadillo-Esteban E, Soni-Duque D, Hernández-Coria MI, Tamez-Peña AL. SGLT2 inhibitors as add on therapy in type 2 diabetes: a real world study. *J Diabetes Metab Disord.* diciembre de 2017;16(1):27.
 26. Escalante JP, Cursack GC, Domínguez JM, Huerta C, Coronel ML, Echazarreta DP, et al. Manejo de pacientes ambulatorios por especialistas en insuficiencia cardíaca: encuesta argentina de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca (ENARGIC). *Rev Fed Argent Cardiol.* 22 de diciembre de 2022;51(4):158-65.
 27. Mazer CD, Arnaout A, Connelly KA, Gilbert JD, Glazer SA, Verma S, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and type 2 diabetes: clinical pearls for in-hospital initiation, in-hospital management, and postdischarge. *Curr Opin Cardiol.* marzo de 2020;35(2):178.
 28. Ivers NM, Jiang M, Alloo J, Singer A, Ngui D, Casey CG, et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician.* enero de 2019;65(1):14-24.
 29. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 de octubre de 2023;44(39):4043-140.
 30. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 5857 de 2018 [Internet]. MSPS; 2018. Disponible en:

https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%205857%20de%202018.pdf

31. Aschner Montoya P, Muñoz Velandía ÓM, Girón Cardozo DM, García Morales OM, Fernández Ávila DG, Casas LÁ, et al. Guía colombiana de práctica clínica para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: falla al tratamiento inicial. *Univ Médica* [Internet]. 19 de octubre de 2017 [citado 28 de abril de 2023];58(4). Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/20250>
32. Mosquera EYY. Análisis de Costo Efectividad de los Antidiabéticos ISGLT-2 y AGLP-1 en el manejo de la Nefropatía Diabética en Colombia.
33. Muñoz AP. Estudio de eventos adversos asociados al consumo de diferentes antidiabéticos en Colombia entre 2013 – 2018. [Colombia]: Universidad Nacional de Colombia; 2020.
34. King MW. Digestive Processes. En: *High-Yield Q & A Review for USMLE Step 1: Biochemistry and Genetics* [Internet]. New York, NY: McGraw Hill Education; 2023 [citado 30 de abril de 2023]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1192938121
35. King MW. Glucose, Fructose, and Galactose Metabolism. En: *High-Yield Q & A Review for USMLE Step 1: Biochemistry and Genetics* [Internet]. New York, NY: McGraw Hill Education; 2023 [citado 30 de abril de 2023]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1192928520
36. Pereira-Moreira R, Muscelli E. Effect of Insulin on Proximal Tubules Handling of Glucose: A Systematic Review. *J Diabetes Res*. 10 de enero de 2020;2020:1-17.
37. Powers AC, D'Alessio D. Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia. En: Brunton LL, Knollmann BC, editores. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. 14.^a ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2023 [citado 30 de abril de 2023]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1193237554
38. Xu B, Li S, Kang B, Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc Diabetol*. 25 de mayo de 2022;21(1):83.
39. DeFronzo RA, Ferrannini E, Scherthaner G, Hantel S, Elsasser U, Lee C, et al. Slope of change in HbA1c from baseline with empagliflozin compared with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*. 6 de abril de 2018;1(2):e00016.
40. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 20 de agosto de 2013;159(4):262.
41. Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. noviembre de 2021;9(11):743-54.
42. Buitrago Sandoval AF, Sánchez Vallejo CA. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Rev Colomb Cardiol*. marzo de 2020;27:22-5.
43. Jackson EK. Drugs Affecting Renal Excretory Function. En: Brunton LL, Knollmann BC, editores. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. 14.^a ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2023 [citado 6 de mayo de 2023]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1193232129
44. Standards of Medical Care in Diabetes—2015 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc*. abril de 2015;33(2):97-111.
45. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report Forxiga dapagliflozin Procedure No.: EMEA/H/C/002322. European Medicine Agency; 2012 sep p. 170. Report No.: EMA/689976/2012.
46. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9.

- Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 12 de diciembre de 2022;46(Supplement_1):S140-57.
47. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocr Pract*. 1 de octubre de 2022;28(10):923-1049.
 48. Wilkinson S, Douglas I, Stirnadel-Farrant H, Fogarty D, Pokrajac A, Smeeth L, et al. Changing use of antidiabetic drugs in the UK: trends in prescribing 2000-2017. *BMJ Open*. 28 de julio de 2018;8(7):e022768.
 49. Consulta avanzada registros sanitarios | INVIMA [Internet]. [citado 28 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/atencion-al-ciudadano/consulta-avanzada-registros-sanitarios>
 50. Lasalvia P, Gil-Rojas Y, García Á. Cost-effectiveness of dapagliflozin compared to DPP-4 inhibitors as combination therapy with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus without established cardiovascular disease in Colombia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 18 de agosto de 2022;22(6):955-64.
 51. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 de noviembre de 2019;381(21):1995-2008.
 52. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 26 de enero de 2021;143(4):326-36.
 53. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. septiembre de 2020;396(10254):819-29.
 54. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 22 de septiembre de 2022;387(12):1089-98.
 55. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 18 de enero de 2022;145(3):184-93.
 56. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 14 de enero de 2021;384(2):117-28.
 57. Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, Damaraju CV, Abbate A, Butler J, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nat Med*. abril de 2022;28(4):809-13.
 58. Biegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J*. 1 de enero de 2023;44(1):41-50.
 59. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 de junio de 2019;380(24):2295-306.
 60. Ul Amin N, Sabir F, Amin T, Sarfraz Z, Sarfraz A, Robles-Velasco K, et al. SGLT2 Inhibitors in Acute Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Healthcare*. 23 de noviembre de 2022;10(12):2356.
 61. Alkabbani W, Zongo A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT, Shah BR, Alsabbagh MhdW, et al. Five comparative cohorts to assess the risk of genital tract infections associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors initiation in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*.

- 2022;39(8):e14858.
62. Lin DSH, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 16 de junio de 2021;106(7):2133-45.
 63. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* mayo de 2018;55(5):503-14.
 64. Isaacs M, Tonks KT, Greenfield JR. Euglycaemic diabetic ketoacidosis in patients using sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Intern Med J.* 2017;47(6):701-4.
 65. GOV.UK [Internet]. [citado 30 de abril de 2023]. SGLT2 inhibitors: reports of Fournier’s gangrene (necrotising fasciitis of the genitalia or perineum). Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/sglt2-inhibitors-reports-of-fournier-s-gangrene-necrotising-fasciitis-of-the-genitalia-or-perineum>
 66. Garnica-Cuéllar JC, Lavallo-González FJ, Magaña-Serrano JA, Almeda-Valdés P, Cetina-Canto JA, Chávez Iñíguez JS, et al. Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Gac Médica México.* 2022;158(SPE1):1-14.
 67. Marton A, Kaneko T, Kovalik JP, Yasui A, Nishiyama A, Kitada K, et al. Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. *Nat Rev Nephrol.* enero de 2021;17(1):65-77.
 68. Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors for Diabetes Mellitus - DynaMed [Internet]. [citado 26 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.dynamed.com/drug-review/sodium-glucose-cotransporter-2-sglt2-inhibitors-for-diabetes-mellitus#TOPIC_UYW_GRT_S5B
 69. Food and Drug Administration. Spanish-Drug-Safety Communication--La-FDA-advierte que-el-uso-de-inhibidores-del SGLT2-para-la-diabetes-puede provocar-una-grave-concentración de-ácido-en-la-sangre. [Internet]. FDA; Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Spanish-Drug-Safety-Communication--La-FDA-advierte-que-el-uso-de-inhibidores-del-SGLT2-para-la-diabetes-puede-provocar-una-grave-concentraci%C3%B3n-de-%C3%A1cido-en-la-sangre-PDF.pdf>
 70. Morales-Olvera D, Obregón-Aguilar A, Pérez-Mendoza MT, Zanabria-Giles P, Fanghanel-Salmón G, Sánchez-Reyes L, et al. iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2. *Med Interna México.* agosto de 2017;33(4):503-10.
 71. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 2021;83(1):503-28.
 72. Farmacovigilancia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 29 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
 73. Quiénes somos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [citado 29 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/quienes-somos>
 74. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 30 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
 75. GOV.UK [Internet]. 2023 [citado 30 de abril de 2023]. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>
 76. Food and Drug Administration. FDA. FDA; 2021 [citado 29 de abril de 2023]. What We Do. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
 77. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2019 [citado 30 de abril de 2023]. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/segurida>

- d-1/2016/ni-muh_fv_02-glifozinas/
78. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 2808 de 2022 [Internet]. MSPS; 2022. Disponible en:
https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202808%20de%202022.pdf
 79. INVIMA. Información de seguridad sobre los inhibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) y su asociación con fascitis necrosante o gangrena de Fournier. [Internet]. INVIMA; Disponible en:
<https://www.invima.gov.co/documents/20143/3834837/SGLT2.pdf>
 80. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 1 de abril de 2016;7(2):69-83.
 81. Scheen AJ. Drug-Drug Interactions with Sodium-Glucose Cotransporters Type 2 (SGLT2) Inhibitors, New Oral Glucose-Lowering Agents for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(4):295-304.
 82. Gu N, Park SI, Chung H, Jin X, Lee S, Kim TE. Possibility of pharmacokinetic drug interaction between a DPP-4 inhibitor and a SGLT2 inhibitor. *Transl Clin Pharmacol.* marzo de 2020;28(1):17-33.
 83. Straw S, McGinlay M, Witte KK. Four pillars of heart failure: contemporary pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Open Heart.* 2 de marzo de 2021;8(1):e001585.
 84. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 1 de octubre de 2023;44(37):3627-39.
 85. Huang Y, Fang C, Zhang Y, Ma L, Zhou H, Ye H. Effectiveness and safety of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors for patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *J Cardiovasc Med.* febrero de 2023;24(2):123.
 86. Hullon D, Taherifard E, Al-Saraireh TH. The effect of the four pharmacological pillars of heart failure on haemoglobin level. *Ann Med Surg* 2012. marzo de 2024;86(3):1575-83.
 87. Soto-Chávez MJ, Muñoz-Velandia OM, Alzate-Granados JP, Lombo CE, Henao-Carrillo DC, Gómez-Medina AM. Effectiveness and safety of new oral and injectable agents for in-hospital management of type 2 diabetes in general wards: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* septiembre de 2022;191:110019.
 88. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022;21(1). Disponible en:
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85124211781&doi=10.1186%2fs12933-022-01455-2&partnerID=40&md5=67b0675f34a8d27010ca53f28bae87b7>
 89. Heerspink HJL, Furtado RHM, Berwanger O, Koch GG, Martinez F, Mukhtar O, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19 Infection: An Analysis of the DARE-19 Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(5):643-54.
 90. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568-74.
 91. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, Aftanski P, Haertel F, Grund S, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute

- Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022;146(4):289-98.
92. Kambara T, Shibata R, Osanai H, Nakashima Y, Asano H, Murohara T, et al. Importance of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in diabetic patients with acute heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet]. 2019;13. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85077154129&doi=10.1177%2f1753944719894509&partnerID=40&md5=a39ad6fc9043d7241ff61cfc9c267438>
 93. Hitchen SA, Lan NSR, Rankin JM, LARBalestier R, Yeap BB, Fegan PG. Real-world barriers and safety of initiating sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor treatment immediately following an acute cardiac event in people with diabetes. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2021;35(12). Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85116381110&doi=10.1016%2fj.jdiacomp.2021.108057&partnerID=40&md5=799315da6703ae9bf50d6614fa539f82>
 94. Hamblin PS, Wong R, Ekinici EI, Furlanos S, Shah S, Jones AR, et al. SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission. *J Clin Endocrinol Metab*. marzo de 2019;104(8):3077-87.
 95. Ritchie DT, Dixon J. SGLT2 inhibitor associated euglycaemic diabetic ketoacidosis in an orthopaedic trauma patient. *Drug Ther Bull*. 2023;62(1):11-5.
 96. Cha BM, Davoudi R, DiVita MC, Fan AM, Kamath MY. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor–Associated Euglycemic Diabetic Ketoacidosis After Orthotopic Heart Transplant in a Prediabetic Patient: A Case Report. *Transplant Proc*. 2021;53(8):2636-9.

11. ANEXOS

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta PCC: ¿Cuál es la frecuencia de presentación de eventos adversos asociados al inicio de iSGLT2 por cualquier indicación en pacientes adultos hospitalizados?

| | |
|---------------|---|
| P (Población) | Adultos |
| C (Contexto) | Prescripción de iSGLT2 de forma intrahospitalaria |
| C (Concepto) | Eventos adversos relacionados al uso de iSGLT2 |

2. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

| Términos DeCS | Términos MESH | Términos libres en español |
|---|---|----------------------------|
| Términos relacionados con la población de interés. | | |
| Adulto | Adult Aged Middle Aged Young Adult | |
| Términos relacionados con el contexto de interés. | | |
| Hospitalización | Hospitalization Length of Stay Patient Admission Patient Discharge Patient Handoff Patient Readmission Patient Transfer | Internación Hospitalaria |

| | | |
|--|---|---|
| <p>Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2</p> | <p>Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors SGLT-2 Inhibitors SGLT 2 Inhibitors SGLT-2 Inhibitor Inhibitor, SGLT-2 SGLT 2 Inhibitor Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor SGLT2 Inhibitor Inhibitor, SGLT2 Gliflozins Gliflozin SGLT2 Inhibitors</p> | <p>Gliflozina Gliflozinas Inhibidor de SGLT-2 Inhibidor de SGLT2 Inhibidor del Transportador 2 de Glucosa y Sodio Inhibidores SGLT 2 Inhibidores SGLT-2 Inhibidores SGLT2 Inhibidores de SGLT 2 Inhibidores de SGLT-2 Inhibidores de SGLT2 Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa de Tipo 2 Inhibidores del SGLT 2 Inhibidores del SGLT-2 Inhibidores del Transportador de Sodio-Glucosa 2 Inhibidores del Transportador de Sodio-Glucosa de Tipo 2</p> |
| <p>Términos relacionados con el concepto de interés.</p> | | |
| <p>Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos</p> | <p>Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions Drug Related Side Effects and Adverse Reactions Side Effects of Drugs Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction Drug Related Side Effects and Adverse Reaction Adverse Drug Reaction Adverse Drug Reactions Drug Reaction, Adverse Drug Reactions, Adverse Reactions, Adverse Drug Adverse Drug Event Adverse Drug Events Drug Event, Adverse Drug Events, Adverse Drug Side Effects Drug Side Effect Effects, Drug Side Side Effect, Drug Side Effects, Drug Drug Toxicity Toxicity, Drug Drug Toxicities Toxicities, Drug</p> | <p>Efectos Secundarios y Reacciones Adversas Relacionados con el Medicamento Evento Adverso Reacciones Adversas y Efectos Colaterales Relacionados con Medicamentos Toxicidad del Medicamento</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| | Event[Title/Abstract])) OR (Adverse Drug Events[Title/Abstract])) OR (Drug Event, Adverse[Title/Abstract])) OR (Drug Events, Adverse[Title/Abstract])) OR (Drug Side Effects[Title/Abstract])) OR (Drug Side Effect[Title/Abstract])) OR (Effects, Drug Side[Title/Abstract])) OR (Side Effect, Drug[Title/Abstract])) OR (Side Effects, Drug[Title/Abstract])) OR (Drug Toxicity[Title/Abstract])) OR (Toxicity, Drug[Title/Abstract])) OR (Drug Toxicities[Title/Abstract])) OR (Toxicities, Drug[Title/Abstract])) OR (Drug-Related Side Effects[Other Term] OR Adverse Reactions[Other Term])) OR (Drug Related Side Effects[Other Term] OR Adverse Reactions[Other Term])) OR (Side Effects of Drugs[Other Term])) OR (Drug-Related Side Effects[Other Term] OR Adverse Reaction[Other Term])) OR (Drug Related Side Effects[Other Term] OR Adverse Reaction[Other Term])) OR (Adverse Drug Reaction[Other Term])) OR (Adverse Drug Reactions[Other Term])) OR (Drug Reaction, Adverse[Other Term])) OR (Drug Reactions, Adverse[Other Term])) OR (Reactions, Adverse Drug[Other Term])) OR (Adverse Drug Event[Other Term])) OR (Adverse Drug Events[Other Term])) OR (Drug Event, Adverse[Other Term])) OR (Drug Events, Adverse[Other Term])) OR (Drug Side Effects[Other Term])) OR (Drug Side Effect[Other Term])) OR (Effects, Drug Side[Other Term])) OR (Side Effect, Drug[Other Term])) OR (Side Effects, Drug[Other Term])) OR (Drug Toxicity[Other Term])) OR (Toxicity, Drug[Other Term])) OR (Drug Toxicities[Other Term])) OR (Toxicities, Drug[Other Term]) |
| Referencias identificadas | 206 |

| Reporte de búsqueda electrónica No.2 | |
|--------------------------------------|------------------|
| Tipo de búsqueda | Sistemática |
| Base de datos | LILACS |
| Fecha de búsqueda | 08 de junio 2024 |
| Rango de fecha de búsqueda | Ninguna. |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |

| | |
|---------------------------|---|
| Otros límites | ninguno |
| Estrategia de búsqueda | <p>#1 ((Adulto)) OR ((Adult) OR (Aged) OR (Middle Aged) OR (Young Adult))</p> <p>#2 ((Hospitalización) OR (Internación Hospitalaria)) OR ((Hospitalization) OR (Length of Stay) OR (Patient Admission) OR (Patient Discharge) OR (Patient Handoff) OR (Patient Readmission) OR (Patient Transfer))</p> <p>#3 ((Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2) OR (Gliflozina) OR (Gliflozinas) OR (Inhibidor de SGLT-2) OR (Inhibidor de SGLT2) OR (Inhibidor del Transportador 2 de Glucosa y Sodio) OR (Inhibidores SGLT 2) OR (Inhibidores SGLT-2) OR (Inhibidores SGLT2) OR (Inhibidores de SGLT 2) OR (Inhibidores de SGLT-2) OR (Inhibidores de SGLT2) OR (Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa de Tipo 2) OR (Inhibidores del SGLT 2) OR (Inhibidores del SGLT-2) OR (Inhibidores del Transportador de Sodio-Glucosa 2) OR (Inhibidores del Transportador de Sodio-Glucosa de Tipo 2)) OR ((Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors) OR (SGLT-2 Inhibitors) OR (SGLT 2 Inhibitors) OR (SGLT-2 Inhibitor) OR (Inhibitor, SGLT-2) OR (SGLT 2 Inhibitor) OR (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor) OR (SGLT2 Inhibitor) OR (Inhibitor, SGLT2) OR (Gliflozins) OR (Gliflozin) OR (SGLT2 Inhibitors))</p> <p>#4 ((Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos) OR (Efectos Secundarios y Reacciones Adversas Relacionados con el Medicamento) OR (Evento Adverso) OR (Reacciones Adversas y Efectos Colaterales Relacionados con Medicamentos) OR (Toxicidad del Medicamento)) OR ((Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions) OR (Drug Related Side Effects and Adverse Reactions) OR (Side Effects of Drugs) OR (Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction) OR (Drug Related Side Effects and Adverse Reaction) OR (Adverse Drug Reaction) OR (Adverse Drug Reactions) OR (Drug Reaction, Adverse) OR (Drug Reactions, Adverse) OR (Reactions, Adverse Drug) OR (Adverse Drug Event) OR (Adverse Drug Events) OR (Drug Event, Adverse) OR (Drug Events, Adverse) OR (Drug Side Effects) OR (Drug Side Effect) OR (Effects, Drug Side) OR (Side Effect, Drug) OR (Side Effects, Drug) OR (Drug Toxicity) OR (Toxicity, Drug) OR (Drug Toxicities) OR (Toxicities, Drug))</p> |
| Referencias identificadas | 428 |

| Reporte de búsqueda electrónica No.3 | |
|--------------------------------------|---|
| Tipo de búsqueda | Sistemática |
| Base de datos | SCOPUS |
| Fecha de búsqueda | 08 de junio 2024 |
| Rango de fecha de búsqueda | Ninguna. |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | ninguno |
| Estrategia de búsqueda | <p>#1 (TITLE-ABS-KEY (adult) OR TITLE-ABS-KEY (aged) OR TITLE-ABS-KEY (middle AND aged) OR TITLE-ABS-KEY (young AND adult))</p> <p>#2 (TITLE-ABS-KEY (hospitalization) OR TITLE-ABS-KEY (length AND of AND stay) OR TITLE-ABS-KEY (patient AND admission) OR TITLE-ABS-KEY (patient AND discharge) OR TITLE-ABS-KEY (patient AND handoff) OR TITLE-ABS-KEY (patient AND readmission) OR TITLE-ABS-KEY (patient AND transfer))</p> <p>#3 (TITLE-ABS-KEY (sodium-glucose AND transporter 2 inhibitors) OR TITLE-ABS-KEY (sodium AND glucose AND transporter 2 inhibitors) OR TITLE-ABS-KEY (sgl-2 AND inhibitors) OR TITLE-ABS-KEY (sgl-2 inhibitors) OR TITLE-ABS-KEY (sgl-2 AND inhibitor) OR TITLE-ABS-KEY (inhibitor, AND sgl-2) OR TITLE-ABS-KEY (sgl-2 inhibitor) OR TITLE-ABS-KEY (sodium-glucose AND transporter 2 inhibitor) OR TITLE-ABS-KEY (sodium AND glucose AND transporter 2 inhibitor) OR TITLE-ABS-KEY (sgl-2 AND inhibitor) OR TITLE-ABS-KEY (inhibitor, AND sgl-2) OR TITLE-ABS-KEY (gliflozins) OR TITLE-ABS-KEY (gliflozin) OR TITLE-ABS-KEY (sgl-2 AND inhibitors)))</p> <p>#4 (TITLE-ABS-KEY (drug-related AND side AND effects AND adverse AND reactions) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND related AND side AND effects AND adverse AND reactions) OR TITLE-ABS-KEY (side AND effects AND of AND drugs) OR TITLE-ABS-KEY (drug-related AND side</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| | AND effects AND adverse AND reaction) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND related AND side AND effects AND adverse AND reaction) OR TITLE-ABS-KEY (adverse AND drug AND reaction) OR TITLE-ABS-KEY (adverse AND drug AND reactions) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND reaction, AND adverse) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND reactions, AND adverse) OR TITLE-ABS-KEY (reactions, AND adverse AND drug) OR TITLE-ABS-KEY (adverse AND drug AND event) OR TITLE-ABS-KEY (adverse AND drug AND events) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND event, AND adverse) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND events, AND adverse) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND side AND effects) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND side AND effect) OR TITLE-ABS-KEY (effects, AND drug AND side) OR TITLE-ABS-KEY (side AND effect, AND drug) OR TITLE-ABS-KEY (side AND effects, AND drug) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND toxicity) OR TITLE-ABS-KEY (toxicity, AND drug) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND toxicities) OR TITLE-ABS-KEY (toxicities, AND drug)) |
| Referencias identificadas | 329 |

| Reporte de búsqueda electrónica No.4 | |
|--------------------------------------|--|
| Tipo de búsqueda | Sistemática |
| Base de datos | SCIELO |
| Fecha de búsqueda | 08 de junio 2024 |
| Rango de fecha de búsqueda | Ninguna. |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | ninguno |
| Estrategia de búsqueda | #1 (Adult) OR (Aged) OR (Middle Aged) OR (Young Adult) OR (Adulto) #2 (Hospitalization) OR (Length of Stay) OR (Patient Admission) OR (Patient Discharge) OR (Patient |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>Handoff) OR (Patient Readmission) OR (Patient Transfer) OR (Hospitalización)</p> <p>#3 (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors) OR (SGLT-2 Inhibitors) OR (SGLT 2 Inhibitors) OR (SGLT-2 Inhibitor) OR (Inhibitor, SGLT-2) OR (SGLT 2 Inhibitor) OR (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor) OR (SGLT2 Inhibitor) OR (Inhibitor, SGLT2) OR (Gliflozins) OR (Gliflozin) OR (SGLT2 Inhibitors) OR (Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2)</p> <p>#4 (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions) OR (Drug Related Side Effects and Adverse Reactions) OR (Side Effects of Drugs) OR (Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction) OR (Drug Related Side Effects and Adverse Reaction) OR (Adverse Drug Reaction) OR (Adverse Drug Reactions) OR (Drug Reaction, Adverse) OR (Drug Reactions, Adverse) OR (Reactions, Adverse Drug) OR (Adverse Drug Event) OR (Adverse Drug Events) OR (Drug Event, Adverse) OR (Drug Events, Adverse) OR (Drug Side Effects) OR (Drug Side Effect) OR (Effects, Drug Side) OR (Side Effect, Drug) OR (Side Effects, Drug) OR (Drug Toxicity) OR (Toxicity, Drug) OR (Drug Toxicities) OR (Toxicities, Drug) OR (Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos)</p> |
| Referencias identificadas | 0 |

| Reporte de búsqueda electrónica No.5 | |
|--------------------------------------|------------------|
| Tipo de búsqueda | Sistemática |
| Base de datos | Epistemonikos |
| Fecha de búsqueda | 08 de junio 2024 |
| Rango de fecha de búsqueda | Ninguna. |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |

| | |
|------------------------|---|
| Otros límites | ninguno |
| Estrategia de búsqueda | <p># 1 (title:(Adult) OR abstract:(Adult)) OR (title:(Aged) OR abstract:(Aged)) OR (title:(Middle Aged) OR abstract:(Middle Aged)) OR (title:(Young Adult) OR abstract:(Young Adult))</p> <p># 2 (title:(Hospitalization) OR abstract:(Hospitalization)) OR (title:(Length of Stay) OR abstract:(Length of Stay)) OR (title:(Patient Admission) OR abstract:(Patient Admission)) OR (title:(Patient Discharge) OR abstract:(Patient Discharge)) OR (title:(Patient Handoff) OR abstract:(Patient Handoff)) OR (title:(Patient Readmission) OR abstract:(Patient Readmission)) OR (title:(Patient Transfer) OR abstract:(Patient Transfer))</p> <p># 3 (title:(Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors) OR abstract:(Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors)) OR (title:(Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors) OR abstract:(Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors)) OR (title:(SGLT-2 Inhibitors) OR abstract:(SGLT-2 Inhibitors)) OR (title:(SGLT 2 Inhibitors) OR abstract:(SGLT 2 Inhibitors)) OR (title:(SGLT-2 Inhibitor) OR abstract:(SGLT-2 Inhibitor)) OR (title:(Inhibitor, SGLT-2) OR abstract:(Inhibitor, SGLT-2)) OR (title:(SGLT 2 Inhibitor) OR abstract:(SGLT 2 Inhibitor)) OR (title:(Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor) OR abstract:(Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor)) OR (title:(Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor) OR abstract:(Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor)) OR (title:(SGLT2 Inhibitor) OR abstract:(SGLT2 Inhibitor)) OR (title:(Inhibitor, SGLT2) OR abstract:(Inhibitor, SGLT2)) OR (title:(Gliflozins) OR abstract:(Gliflozins)) OR (title:(Gliflozin) OR abstract:(Gliflozin)) OR (title:(SGLT2 Inhibitors) OR abstract:(SGLT2 Inhibitors))</p> <p># 4 (title:(Drug-Related Side Effects AND Adverse Reactions) OR abstract:(Drug-Related Side Effects AND Adverse Reactions)) OR (title:(Drug Related Side Effects AND Adverse Reactions) OR abstract:(Drug Related Side Effects AND Adverse Reactions)) OR (title:(Side Effects of Drugs) OR abstract:(Side Effects of Drugs)) OR (title:(Drug-Related Side Effects AND Adverse Reaction) OR abstract:(Drug-Related Side Effects AND Adverse Reaction)) OR (title:(Drug Related Side Effects AND Adverse Reaction) OR abstract:(Drug Related Side Effects AND Adverse Reaction)) OR (title:(Adverse Drug Reaction) OR abstract:(Adverse Drug Reaction)) OR (title:(Adverse Drug Reactions) OR abstract:(Adverse Drug Reactions)) OR (title:(Drug Reaction, Adverse) OR abstract:(Drug Reaction, Adverse)) OR (title:(Drug Reactions, Adverse) OR abstract:(Drug Reactions, Adverse)) OR (title:(Reactions, Adverse Drug) OR abstract:(Reactions, Adverse Drug)) OR (title:(Adverse Drug Event) OR abstract:(Adverse Drug Event)) OR (title:(Adverse Drug Events) OR abstract:(Adverse Drug Events)) OR (title:(Drug Event, Adverse) OR abstract:(Drug Event, Adverse)) OR (title:(Drug Events,</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| | Adverse) OR abstract:(Drug Events, Adverse)) OR (title:(Drug Side Effects) OR abstract:(Drug Side Effects)) OR (title:(Drug Side Effect) OR abstract:(Drug Side Effect)) OR (title:(Effects, Drug Side) OR abstract:(Effects, Drug Side)) OR (title:(Side Effect, Drug) OR abstract:(Side Effect, Drug)) OR (title:(Side Effects, Drug) OR abstract:(Side Effects, Drug)) OR (title:(Drug Toxicity) OR abstract:(Drug Toxicity)) OR (title:(Toxicity, Drug) OR abstract:(Toxicity, Drug)) OR (title:(Drug Toxicities) OR abstract:(Drug Toxicities)) OR (title:(Toxicities, Drug) OR abstract:(Toxicities, Drug)) |
| Referencias identificadas | 7 |

| Autor | Año | DOI | Pais | Título Original | Diseño | Objetivo | Población / características | Evento adverso documentado intrahospitalariamente | ISGLT2 prescrito y dosis |
|--------------------|------|------------------------------------|-------------------------|---|---|---|--|---|--|
| Soto Chavez | 2022 | 10.1016/j.diabres.2022.110019 | Colombia | Effectiveness and safety of new oral and injectable agents for in-hospital management of type 2 diabetes in general wards. Systematic review and meta-analysis. | Revisión sistemática y metaanálisis | Comparar el uso de ISGLT2 vs antihiperbélicos inyectables en el ámbito intrahospitalario y evaluar eficacia y seguridad de su uso. | Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados (NRS) que incluyeron adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 antes de la hospitalización, comparando el tratamiento con IDPP4, SGLT2 y GLP1Ra en monoterapia o combinado con insulina en escala móvil, con estándar Terapia con insulina en esquema basal-bolo (BB) o basal-plus (BP). | No hubo diferencias en la glucosa sanguínea media, las mediciones dentro del rango o la tasa de hipoglucemia entre IDPP4 e insulina. Encontramos una glucosa media más baja para el subgrupo GLP1Ra más insulina (-16,36 mg/dL, IC 95% -27,31, -2,54; I2 = 0%) con menor incidencia de hipoglucemia <70 mg/dL con GLP1Ra (RR 0,31, IC 95% 0,14, -0,70, I = 0%). Los datos de SGLT2 fueron limitados. Las tasas de eventos adversos fueron similares entre los tratamientos. | Estudios donde usaron Empaglifozina 10/25 mg |
| Salah | 2022 | 10.1186/s12933-022-01455-2 | Estados Unidos | Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis | Revisión sistemática y metaanálisis | Obtener una estimación más confiable de la eficacia y seguridad de los inhibidores de SGLT2 iniciados en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda. | Se incluyeron tres ECA con un total de 1.831 pacientes. | La iniciación de inhibidores de SGLT2 en pacientes hospitalizados por ICA antes del alta o poco después dio como resultado una reducción en el riesgo de rehospitalización y mejores resultados informados por los pacientes sin un aumento aparente en el riesgo de efectos adversos, sin embargo se describieron casos de hipoglucemia e hipotensión. | Estudios donde usaron empaglifozina, sotaglifozina |
| Heerspink | 2022 | 10.2215/CJIN.14231021 | Multinacional | Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19 Infection: An Analysis of the DARE-19 Randomized Controlled Trial | Ensayo clínico | Evaluar la eficacia y seguridad del uso de dapaglifozina en pacientes con infección por COVID-19, determinar si disminuye riesgo de falla orgánica o muerte. | 1250 pacientes que fueron hospitalizados (231 [18%] tenían eGFR <60 ml/min por 1,73 m2) con COVID-19 y factores de riesgo cardiometabólico a dapaglifozina o placebo. | La dapaglifozina fue bien tolerada, pero no produjo una reducción estadísticamente significativa del riesgo en los resultados primarios de disfunción orgánica o muerte ni mejora en la recuperación. | Dapaglifozina 10 mg |
| Voors, Adriaan A. | 2022 | 10.1038/s41591-021-01659-1 | Multinacional 15 países | The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial | Ensayo clínico | Evaluar los efectos de empaglifozina en falla cardíaca aguda en los objetivos de cuidado: mejoría de supervivencia, reducción de descompensación de falla cardíaca y mejoría de síntomas. | 530 pacientes, empaglifozin (n=265) o placebo (n=265); edad mediana 71 años, 34% mujeres y 78% raza negra. Aleatorización promedio al tercer día de hospitalización. | Efectos adversos que llevaron a no continuar el medicamento: empaglifozina 8,5% y placebo 12,9%. No se presentaron episodios de cetoacidosis diabética. Depleción de volumen empaglifozina 12,7% y 10,2% en placebo. Hipotensión sintomática 1,2% en empaglifozina y 1,5% en placebo, hipoglucemia 1,9% en empaglifozina y 1,5% en placebo. Lesión renal aguda 7,7% en pacientes con empaglifozina y 12,1% placebo. Infección de vías urinarias 4,2% en empaglifozina y 6,4% en placebo. | Empaglifozina 10 mg día |
| Schulze | 2022 | 10.1161/CIRCULATION.AHA.122.059038 | Alemania | Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPA-G-HF) | Ensayo clínico | Determinar desenlaces en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda descompensada en quien se les inicia empaglifozina | Se incluyeron pacientes con ICAD (de 18 a 85 años) con BNP (péptido natriurético cerebral) >100 pg/mL o NT-proBNP (pro-BNP N-terminal) >300 pg/mL. Se incluyeron pacientes con o sin diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa. Los pacientes no tenían deterioro cognitivo. Para las mujeres en edad fértil, se requería una prueba de embarazo negativa o documentación del uso correcto de un método anticonceptivo altamente eficaz. | No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de eventos entre los 2 grupos durante el periodo de estudio o durante el seguimiento de 30 días después de la aleatorización. No se registró ninguna interrupción temprana del fármaco del ensayo. Ningún paciente se perdió durante el seguimiento. Dos pacientes murieron en el grupo de placebo y 1 paciente murió en el grupo de empaglifozina. | Empaglifozina 25 mg |
| Takahiro Kambara | 2019 | 10.1177/1753944719894509 | Japón | Importance of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in diabetic patients with acute heart failure | Estudio retrospectivo en unico centro (Hospital General de Tosei) | Evaluar el impacto del tratamiento diurético sobre la LRA en pacientes adultos con DM2 que requirieron hospitalización para el tratamiento de falla cardíaca aguda durante el año 2017. | Pacientes con edad media al ingreso de 73 ± 9 años, con peso medio de 62 ± 12 kg e índice de Masa Corporal (IMC) promedio fue de 24 ± 4 kg/m². Adicionalmente todos los pacientes tenían hipertensión arterial, 11 presentaban dislipidemia, 10 padecían ERC y 4 habían sufrido un IAM. | Durante la hospitalización, no se registraron episodios de hipoglucemia o cetoacidosis en ninguno de los grupos. Sin embargo, según los criterios KDIGO, se diagnosticó LRA en 11 pacientes del grupo de tratamiento convencional (89%) y en 2 pacientes del grupo tratado con ISGLT2 (16%), encontrando que la incidencia de LRA fue significativamente menor en el grupo que recibió ISGLT2 (p = 0,031). | Los pacientes se clasificaron en dos grupos: 12 que iniciaron tratamiento con ISGLT2 y 19 que recibieron el tratamiento convencional durante su hospitalización. De los pacientes que recibieron ISGLT2, 9 fueron tratados con empaglifozina y 3 con canaglifozina. |
| Sarah A Hitchen | 2021 | 10.1016/j.jdiacomp.2021.108057 | Australia | Real-world barriers and safety of initiating sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor treatment immediately following an acute cardiac event in people with diabetes | Revisión de dos estudios prospectivos observacionales | Evaluar las iniciativas educativas en unidades cardíacas para pacientes con DM2 ingresados en un hospital australiano por un síndrome coronario agudo (SCA) o cirugía de bypass coronario (CABG), se buscaba incentivar a los médicos, mediante educación y algoritmos clínicos, a prescribir ISGLT2 a los pacientes antes del alta hospitalaria. | De los 391 pacientes estudiados, 110 (28,1%) recibieron ISGLT2 durante la hospitalización; 41 pacientes, en promedio, iniciaron el tratamiento 3 días después de un SCA y 69 pacientes 7 días después de la cirugía CABG. | Se evaluaron las reacciones adversas posterior al inicio de ISGLT2 en pacientes hospitalizados y los ingresos a los 30 días por cetoacidosis diabética identificando que se reportaron reacciones adversas en dos pacientes tras la cirugía CABG; uno experimentó cetoacidosis euglicémica (pH 7,3, cetonas 4,8 mmol/L, glucosa en sangre 9,9 mmol/L) y otro cetois leve sin acidosis (pH 7,41, cetonas 1,3 mmol/L, glucosa en sangre 3,8-9,4 mmol/L) 3 días después del inicio del ISGLT2. | De los 391 pacientes estudiados, 110 (28,1%) recibieron ISGLT2 durante la hospitalización; 41 pacientes, en promedio, iniciaron el tratamiento 3 días después de un SCA y 69 pacientes 7 días después de la cirugía CABG. |
| Hamblin, P. | 2019 | 10.1210/jc.2019-00139 | Australia | SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission. | Cohorte, multicéntrico, retrospectivo | Determinar la incidencia, características y desenlaces de cetoacidosis diabética en usuarios de ISGLT2 vs no usuarios. | Edad promedio 63,2 años, 64,3% mujeres, 35,7% hombres, duración promedio de diabetes 17,9 años, desarrollo de cetoacidosis en promedio 4 días después de hospitalización, duración del ayuno 26 h promedio, potenciales precipitantes: cirugía mayor, cirugía menor, infección, no adherencia farmacológica | Cetoacidosis diabética | 14 pacientes usuarios de ISGLT2 desarrollaron cetoacidosis diabética durante la estancia intrahospitalaria (Dapaglifozina 6; Empaglifozina 7; Canaglifozina 1) conducta con ISGLT2 al ingreso: 6 continuaron igual dosis, 6 cese al ingreso, de los cuales a uno se le reinitió luego del tercer día de estancia |
| Ritchie Taylor, D. | 2023 | 10.1136/dtb.2023.250233 rep | Reino Unido | SGLT2 inhibitor associated euglycaemic diabetic ketoacidosis in an orthopaedic trauma patient | Reporte de caso | Reporte de caso, resaltar la importancia de adecuado uso de ISGLT2 en contexto intrahospitalario | Hombre 60 años, Diabetes mellitus tipo 2, fractura de cadera | Continuidad de formulación ambulatoria | Cetoacidosis euglicémica durante cirugía; durante hospitalización desarrolló infección de vías urinarias. Evolución favorable, egreso con insulinas y metformina. |
| Cha, Beda M. | 2021 | 10.1016/j.transproceed.2021.08.017 | Estados Unidos | Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor-Associated Euglycemic Diabetic Ketoacidosis After Orthotopic Heart Transplant in a Prediabetic Patient: A Case Report | Reporte de caso | Descripción del caso de cetoacidosis diabética en paciente postoperatorio prediabético | Hombre 55 años, con diabetes mellitus con prediabetes, fibrilación auricular y falla cardíaca dilatada, exposición a T. cruzi. | Cetoacidosis diabética | Dapaglifozina, uso previo ambulatorio 5 mg, ajustado a 10 mg día durante 14 días |