



Noviembre 2024

Inhibidores del SGLT2 (canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina) en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2

■ El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

■ AUTORES

- Dra. Mariana Latorraca
- Dr. Sebastián García Martí
- Dra. Verónica Alfie
- Dr. Juan Pablo Smutny
- Dr. Agustín Ciapponi
- Dr. Ariel Bardach
- Dr. Federico Augustovski
- Dra. Andrea Alcaraz
- Dr. Andrés Pichón-Riviere

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

www.iecs.org.ar/consorcios

Para citar este informe: Latorraca, M; García Martí, S; Alfie, V; Smutny, J; Ciapponi, A; Bardach, A; Augustovski, F; Alcaraz, A; Pichon Riviere, A. **Inhibidores del SGLT2 (canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**

Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 1000, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2024. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar

Inhibidores del SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular

EVIDENCIA

- ☒ **Alta**
- ☐ Moderada
- ☐ Baja
- ☐ Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- ☒ **Mayor**
- ☐ Considerable
- ☐ Menor
- ☐ Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- ☐ Favorable
- ☒ **Incierto**
- ☐ No favorable



Aunque hay elementos que favorecen su incorporación, para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Inhibidores del SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal

EVIDENCIA

- ☐ Alta
- ☒ **Moderada**
- ☐ Baja
- ☐ Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- ☐ Mayor
- ☒ **Considerable**
- ☐ Menor
- ☐ Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- ☐ Favorable
- ☒ **Incierto**
- ☐ No favorable



La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Inhibidores de SGLT-2 en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 con contraindicaciones, intolerancia o fracaso a otros tratamientos

EVIDENCIA

- ☐ Alta
- ☒ **Moderada**
- ☐ Baja
- ☐ Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- ☐ Mayor
- ☐ Considerable
- ☒ **Menor**
- ☐ Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- ☐ Favorable
- ☒ **Incierto**
- ☐ No favorable



Aunque hay elementos que no favorecen su incorporación, para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I. Ante una segunda o tercer intensificación del tratamiento, cuando existe contraindicación, intolerancia o fracaso a otros tratamientos (pacientes que no alcanzan meta de tratamiento y presentan contraindicación o intolerancia a otros fármacos que suelen ser de elección)

Conclusiones

Evidencia de alta calidad muestra que los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 en comparación con placebo en personas con diabetes *mellitus* tipo 2 y alto riesgo cardiovascular presentan un beneficio neto mayor al reducir la mortalidad por todas las causas, eventos cardiovasculares mayores e insuficiencia cardíaca.

Evidencia de moderada calidad muestra que los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 en comparación con placebo en personas con diabetes *mellitus* tipo 2 e insuficiencia cardíaca probablemente producen un beneficio neto considerable al disminuir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Evidencia de moderada calidad muestra que los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 en comparación con placebo en personas con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad renal probablemente producen un beneficio neto considerable al disminuir la muerte por todas las causas, la muerte cardiovascular e insuficiencia renal, disminuir eventos cardiovasculares mayores, al tiempo que ocasionan menos hipoglucemia.

Evidencia de moderada calidad sugiere que los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 en una segunda o tercera intensificación del tratamiento, en pacientes con contraindicación, intolerancia y refractarios a otros tratamientos reducirían levemente la hemoglobina glicosilada en comparación con sulfonilureas, tiazolidinedionas y algunas drogas del grupo de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4.

Los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 presentan un discreto aumento de infecciones urinarias y genitales. La canagliflozina aumenta también el riesgo de fracturas y amputaciones y genera un probable aumento en eventos adversos renales.

Las guías de práctica clínica relevadas mencionan a los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 dentro de las opciones terapéuticas, principalmente en pacientes con alto riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Además, en algunas ocasiones recomiendan su uso en diabetes *mellitus* tipo 2 refractaria, generalmente cuando existe contraindicación o intolerancia a otros tratamientos. Sugieren que la indicación de uno u otro antidiabético debe hacerse en forma individualizada según múltiples factores.

Financiadores de salud de países de altos ingresos y países de Latinoamérica brindan cobertura a esta tecnología en pacientes diabéticos con comorbilidades como la insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular establecida y enfermedad renal, aunque existe heterogeneidad en los criterios de reembolso en algunos de los programas para cada inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2, que van desde beneficios restringidos hasta no restringidos.

No se encontraron estudios de costo-efectividad en Argentina. Un análisis de impacto presupuestario realizado en Argentina en 2021 sugiere la inclusión/coertura de la dapagliflozina exclusivamente en el grupo de pacientes adultos con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad renal crónica en tratamiento con metformina y sulfonilureas, o sulfonilureas solas, y que necesiten la adición de otro fármaco. Evaluaciones económicas de otros países encontraron que los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 fueron costo-efectivos en comparación con otros antidiabéticos en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, alto riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.

SGLT2 inhibitors (canagliflozin, empagliflozin, and dapagliflozin) in patients with type 2 diabetes mellitus.

Conclusions

High-quality evidence shows that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, compared to placebo, in people with type 2 diabetes and high cardiovascular risk, provide a greater net benefit by reducing all-cause mortality, major cardiovascular events, and heart failure. Moderate-quality evidence shows that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, compared to placebo, in people with type 2 diabetes and heart failure likely produce a significant net benefit by reducing hospitalizations due to heart failure. Moderate-quality evidence also shows that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, compared to placebo, in people with type 2 diabetes and kidney disease likely produce a significant net benefit by reducing all-cause mortality, cardiovascular death, and renal failure, reducing major cardiovascular events, while causing less hypoglycemia.

Moderate-quality evidence suggests that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, when used as a second or third intensification of treatment in patients with contraindications, intolerance, or resistance to other treatments, slightly reduce hemoglobin A1c compared to sulfonylureas, thiazolidinediones, and some dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors show a slight increase in urinary and genital infections. Canagliflozin also increases the risk of fractures and amputations and likely increases the occurrence of adverse renal events.

The reviewed clinical practice guidelines list sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as therapeutic options, primarily in patients with high cardiovascular risk, heart failure, and chronic kidney disease. Additionally, they occasionally recommend their use in refractory type 2 diabetes, generally when there is a contraindication or intolerance to other treatments. They suggest that the choice of one antidiabetic drug over another should be individualized based on multiple factors.

Healthcare funders in high-income countries and Latin American countries provide coverage for this technology in diabetic patients with comorbidities such as heart failure, established cardiovascular disease, and kidney disease, although there is variability in reimbursement criteria for each sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in some programs, ranging from restricted to unrestricted benefits.

No cost-effectiveness studies were found in Argentina. A budget impact analysis conducted in Argentina in 2021 suggests the inclusion/coverage of dapagliflozin exclusively in the group of adult patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease who are being treated with metformin and sulfonylureas, or sulfonylureas alone, and who require the addition of another drug. Economic evaluations from other countries have found that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors were cost-effective compared to other antidiabetics in patients with established cardiovascular disease, high cardiovascular risk, heart failure, and chronic kidney disease.

To cite this document in English: Latorraca, M; Garcia Marti, S; Alfie, V; Smutny, J; Ciapponi, A; Bardach, A; Augustovski, F; Alcaraz, A; Pichon Riviere, A.F . CSGLT2 inhibitors (canagliflozin, empagliflozin, and dapagliflozin) in patients with type 2 diabetes mellitus.. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 928 Buenos Aires, Argentina. November 2024. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar

1. Contexto clínico

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica caracterizada por la insuficiente producción de insulina y la resistencia del cuerpo a utilizarla eficazmente. Está asociada a la obesidad, mala alimentación, sedentarismo, hipertensión y dislipemia, lo que aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares, micro y macrovasculares, deterioro de la calidad de vida y muerte prematura.¹

Se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad en Latinoamérica. El número de muertes atribuibles a la enfermedad en 2011 fue de 103.300 varones y 123.900 mujeres. Es responsable del 12,3% de todas las muertes en adultos en dicha región. En Argentina, anualmente se registran alrededor de 9.000 muertes vinculadas a diabetes y el 72,4% de las mismas ocurren entre los 55 y 84 años. Según datos de la cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) realizada en el 2018, la prevalencia de glucemia elevada o diabetes por autorreporte en la población adulta aumentó de 9,8% a 12,7% respecto de la edición anterior (2015).²

El tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes debe comenzar con dieta, reducción de peso, ejercicio y metformina (en ausencia de contraindicaciones).³ Las opciones terapéuticas para pacientes con un deterioro en el control glucémico después del tratamiento inicial incluyen añadir un segundo antidiabético oral o inyectable (insulina) o cambiar a insulina. Resulta necesario individualizar la elección del tratamiento considerando comorbilidades relevantes (enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal diabética, riesgo de hipoglucemia y necesidad de pérdida de peso) y factores específicos del paciente (preferencias, necesidades, valores y costos).⁴

Los tratamientos actuales para la DM2 se han centrado en aumentar la disponibilidad de insulina (ya sea mediante la administración directa de insulina o a través de agentes que promueven su secreción), mejorar la sensibilidad a la insulina, retrasar la absorción de carbohidratos desde el tracto gastrointestinal o aumentar la excreción de glucosa por la orina. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) reducen la glucosa en sangre al aumentar la excreción urinaria de glucosa.³ Los inhibidores del SGLT2 no se consideran como terapia inicial para la mayoría de los pacientes con DM2.

Se postula el uso de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con DM2 con enfermedades cardiovasculares o renales comórbidas, ya que su uso podría asociarse a mejores resultados cardiovasculares y renales o ante segunda o tercera intensificación en pacientes con DM2 con intolerancia, contraindicación o refractarios al tratamiento.

2. Tecnología

La canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina son inhibidores selectivos del cotransportador SGLT2, el transportador responsable de la reabsorción de la mayoría de la glucosa filtrada por el riñón. Reducen la glucemia bloqueando la reabsorción renal de la glucosa filtrada, y disminuyen el umbral renal para su reabsorción, aumentando así su excreción urinaria.⁵

Canagliflozina se administra por vía oral antes de la primera comida del día. Existen 2 presentaciones, de 100 y 300 mg por comprimido. La dosis inicial es de 100 mg una vez al día, y se puede aumentar la dosis a 300 mg diarios para alcanzar los objetivos glucémicos.

Está indicada como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2. Asimismo, esta indicada para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) en adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. Adicionalmente, contribuye a reducir el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal, duplicación de la creatinina sérica, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con DM2 y nefropatía diabética con albuminuria mayor a 300 mg/día. No está recomendado para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1, ni para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes *mellitus* tipo 2 con una tasa de filtrado glomerular (TFGe) menor a 30 ml/min/1,73 m².⁶

Dapagliflozina se administra por vía oral a cualquier hora del día con o sin alimentos. Existen 2 presentaciones de 5 y 10 mg. La dosis es de 10 mg por día, administrada en una sola toma. Está indicada para mejorar el control glucémico en adultos con DM2 como complemento de la dieta y el ejercicio, tanto en monoterapia, cuando la metformina es inadecuada debido a intolerancia, como en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la DM2. Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y en adultos con enfermedad renal crónica.⁷

Empagliflozina se administra por vía oral una vez al día por la mañana con o sin alimentos. Existen 2 presentaciones, 10 y 25 mg. La dosis inicial es de 10 mg diarios, y se puede aumentar a 25 mg una vez al día para alcanzar los objetivos glucémicos. Está indicada a partir de los 10 años de edad para el tratamiento de la DM2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio, tanto en monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática y de la enfermedad renal crónica.⁸

Los inhibidores del SGLT2 fueron aprobados por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) en 2013 (canagliflozina) y 2014 (empagliflozina, dapagliflozina) como tratamiento complementario para mejorar el control glucémico en adultos con DM2.^{9,10,11,12,13,14} Por su parte, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina aprobó dapagliflozina en 2013, canagliflozina en 2014 y empagliflozina en 2015, tanto como monodrogas en pacientes intolerantes a metformina como en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina en pacientes con DM2.^{6,7,8}

Posteriormente, en 2017, la FDA emitió una advertencia sobre el riesgo de amputaciones con canagliflozina, aunque en 2018 amplió su uso para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y en 2019, la aprobó para tratar la enfermedad renal crónica.⁹ La EMA siguió un patrón similar. En 2016 la FDA amplió el uso de empagliflozina para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y en 2021, la EMA también aprobó esta indicación y para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En 2019 la ANMAT amplió las indicaciones para la canagliflozina para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes con DM2, y también incluyó la advertencia sobre el riesgo de amputaciones.⁶ También extendió su uso para la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.⁶ En 2021, actualizó el prospecto de la empagliflozina para incluir la indicación de reducción del riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con DM2 y

enfermedad cardiovascular establecida.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de inhibidores del SGLT2 en pacientes con DM2.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), Tripdatabase y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet.[VA1]

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 - con comorbilidades. - con contraindicación, intolerancia o refractarios al tratamiento con otros antidiabéticos orales.
Intervención	inhibidores del SGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina)
Comparador	Placebo u otros antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), nálogos del péptido similar al glucagon tipo 1 (GLP-1).
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, reducción de la tasa de complicaciones macro y microvasculares, calidad de vida, reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, reducción del nivel de hemoglobina glicosilada, glucemia en ayunas. Seguridad: efectos adversos totales y serios.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron: tres RS con MA, dos RS con metaanálisis en red (MAR), tres ETS, una RS de estudios de costo-efectividad, seis GPC y 18 políticas de cobertura (PC) de distintos países en relación al uso de inhibidores del SGLT2 en pacientes con DM2.

5.1 Eficacia y seguridad

Drake y cols. publicaron en 2024 una RS con MAR que evaluó la eficacia y seguridad de los inhibidores del SGLT2, agonistas del GLP-1, inhibidores de DPP-4 e insulinas de acción prolongada, como monoterapia o terapia combinada, en adultos con DM2.¹⁵ Se incluyeron 84 ECAs publicados hasta enero de 2023, con un seguimiento mínimo de 52 semanas en pacientes con DM2 de larga evolución, tratados previamente, y con múltiples comorbilidades. Los desenlaces evaluados incluyeron eventos cardiovasculares mayores, mortalidad por todas las causas, accidente cerebro vascular, infarto agudo de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, eventos adversos serios e hipoglucemias graves, así como cambios en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y peso a un año. Para las comparaciones directas, se empleó un MA tradicional por pares y se generaron gráficos de red para las comparaciones indirectas, agrupando los medicamentos por clase, independientemente de la dosis o método de administración. La población incluyó adultos con una edad media de 58,7 años, duración media de la diabetes de 8,8 años, peso inicial de 89,7 kg y HbA1c de 8,1%.

Los inhibidores del SGLT2 mostraron beneficios significativos en varios desenlaces clínicos en comparación con la atención habitual. En cuanto a mortalidad por todas las causas, los inhibidores del SGLT2 redujeron el riesgo (RR 0,86; IC 95%: 0,80 a 0,93) y fueron superiores a la insulina (RR 0,70; IC 95%: 0,51 a 0,98). Para los eventos cardiovasculares mayores, también redujeron el riesgo en comparación con la atención habitual (RR 0,90; IC 95%: 0,83 a 0,98). Los inhibidores del SGLT2 (RR 0,97; IC 95%: 0,85 a 1,12), los agonistas de GLP1 (RR 0,96; IC

95%: 0,89 a 1,04) y los inhibidores de DPP-4 (RR 0,95; IC 95%: 0,85 a 1,06) no redujeron el infarto agudo de miocardio en comparación con la atención habitual. Los inhibidores del SGLT2 (RR 1,12; IC 95%: 0,93 a 1,34) y los inhibidores de DPP-4 (RR 0,97; IC 95%: 0,79 a 1,19) no muestran diferencias con la atención habitual para el accidente cerebrovascular. Los agonistas de GLP-1 probablemente reducen los accidentes cerebrovasculares en comparación con los inhibidores del SGLT2 (RR 0,77; IC 95%: 0,62 a 0,95). Respecto a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, los inhibidores del SGLT2 resultaron beneficiosos, con una reducción del riesgo significativa (RR 0,64; IC 95%: 0,54 a 0,77) frente a la atención habitual y fueron más eficaces que los agonistas de GLP-1 (RR 0,69; IC 95% 0,56 a 0,86) y los inhibidores de DPP-4 (RR 0,60; IC 95%: 0,48 a 0,74). Además, los inhibidores del SGLT2 demostraron beneficios en la progresión de la enfermedad renal crónica, reduciendo la progresión a estadios avanzados de enfermedad renal crónica en comparación con la atención habitual (RR 0,66; IC 95%: 0,58 a 0,75) y con los inhibidores de DPP4 (RR 0,62; IC 95%: 0,52 a 0,74). También mostraron una disminución en los eventos adversos graves (RR 0,93; IC 95%: 0,90 a 0,95) y redujeron el riesgo de hipoglucemia grave en comparación con la sulfonilurea (RR 0,10; IC 95%: 0,07 a 0,15) y la insulina (RR 0,22; IC 95%: 0,15 a 0,32).

Wong y cols. publicaron en 2024 una RS con MA que comparó eficacia de la metformina y los inhibidores del SGLT2 en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.¹⁶ Se incluyeron estudios publicados hasta el 28 de octubre de 2023. Los resultados principales evaluados incluyeron la supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, así como las tasas de mortalidad por todas las causas y cardiovascular. Se incluyeron 14 estudios (n=86.487; 22.611 recibieron metformina y 63.876 recibieron inhibidores del SGLT2). Los participantes tratados con metformina mostraron una reducción del 31% en la mortalidad por todas las causas en comparación con los tratados con inhibidores del SGLT2. Los participantes que recibieron inhibidores del SGLT2 tuvieron una mayor mortalidad por todas las causas (HR 1,30; IC95%: 1,10 a 1,55) en comparación con la metformina. La metformina ofrecía 23,26 meses de sobrevida libre de mortalidad por todas las causas, ligeramente superior a los 23,04 meses de los inhibidores del SGLT2. Sin embargo, los inhibidores del SGLT2 redujeron significativamente las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en comparación con la metformina, lo que sugirió beneficios en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Rahman y cols. publicaron en 2023 una RS con MA que evaluó la eficacia de los inhibidores del SGLT2 versus placebo para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular. El desenlace primario fue eventos cardiovasculares mayores, que incluía mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. Los desenlaces secundarios fueron los componentes individuales de los eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad por todas las causas. Se incluyeron cinco ECAs (n=23.987), con un tiempo de seguimiento promedio de aproximadamente 135 semanas. No encontró una reducción significativa en los eventos cardiovasculares mayores con los inhibidores del SGLT2 en comparación con el placebo (RR 0,85; IC 95%: 0,71 a 1,01; p=NS; I²=44). No hubo diferencias significativas en mortalidad cardiovascular (RR 0,93; IC 95%: 0,77 a 1,14; p=NS; I²=0), infarto agudo de miocardio (RR 0,88; IC 95%: 0,69 a 1,11; p=NS; I²=23) y accidente cerebrovascular (RR 0,84; IC 95%: 0,62 a 1,16; p=NS; I²=46). Los inhibidores del SGLT2 podrían mejorar la mortalidad por todas las causas (RR 0,85; IC 95%: 0,72 a 1,0; p=0,04; I²=23). En los análisis de subgrupos, el uso de inhibidores del SGLT2 llevó a reducciones significativas en eventos cardiovasculares mayores (RR 0,74; IC 95%: 0,61 a 0,89; p<0,01), infarto agudo de miocardio (RR 0,67; IC 95%: 0,47 a 0,97; p<0,05) y accidente cerebrovascular (RR 0,61; IC 95%: 0,41 a

0,91; $p < 0,05$) principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica y DM2, mientras que estos beneficios no se observaron en pacientes con DM2 sin enfermedad renal crónica.

Kongmalai y colab. publicaron en 2023 una RS con MAR que comparó la eficacia y seguridad de cinco inhibidores del SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y sotagliflozina) más tratamiento estándar versus placebo más tratamiento estándar, en los resultados cardiovasculares en pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca. Se realizó la búsqueda hasta el 23 de septiembre de 2022, incluyendo 11 ECAs ($n=20.438$). Los principales resultados incluyeron un desenlace compuesto de muerte cardiovascular/ hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular, mortalidad por todas las causas y eventos adversos. Todos los inhibidores del SGLT2 redujeron significativamente la hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el tratamiento estándar solo. De los ocho estudios ($n=12,391$) que informaron resultados de hospitalización por insuficiencia cardíaca, dos ($n=4,126$) investigaron dapagliflozina, uno ($n=1,222$) analizó sotagliflozina, dos ($n=1,543$) evaluaron canagliflozina y tres ($n=5,500$) estudiaron empagliflozina. Canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina se asociaron con una reducción significativa en hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el tratamiento estándar con RR combinados de 0,51 (IC 95%: 0,35 a 0,74; $I^2=0\%$), 0,79 (IC 95%: 0,67 a 0,93; $I^2=0\%$) y 0,71 (IC 95%: 0,64 a 0,79; $I^2=11,98\%$), respectivamente. El análisis combinado de todos los inhibidores del SGLT2 mostró un RR de 0,71 (IC 95%: 0,66 a 0,76; $I^2=6,64\%$).

La adición de los inhibidores del SGLT2 al tratamiento estándar, con excepción de la ertugliflozina, redujo significativamente el desenlace compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el tratamiento estándar solo. Diez estudios ($n=20.191$) informaron sobre este desenlace compuesto. Los RR agrupados de la comparación directa del tratamiento para dapagliflozina ($n=6.932$), empagliflozina ($n=5.500$) y sotagliflozina ($n=4.505$) frente al tratamiento estándar fueron de 0,80 (IC 95%: 0,72 a 0,87; $I^2=8,48\%$), 0,79 (IC 95%: 0,71 a 0,88; $I^2=0\%$) y 0,74 (IC 95%: 0,68 a 0,81; $I^2=29,38\%$), respectivamente. No se agruparon los estudios de canagliflozina ($n=1.461$) y ertugliflozina ($n=1.958$), ya que eran estudios únicos. Los efectos generales agrupados de los inhibidores del SGLT2 también se asociaron significativamente con una reducción del compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca con un RR de 0,77 (IC 95%: 0,73 a 0,81; $I^2=12,81\%$).

Además, la canagliflozina mostró una menor combinación de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con la dapagliflozina. Basado en la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA, su sigla del inglés *surface under the cumulative ranking curve*), los inhibidores del SGLT2 mejor clasificados para reducir la hospitalización por insuficiencia cardíaca fueron canagliflozina (95.5%), sotagliflozina (66.0%) y empagliflozina (57.2%). Las comparaciones directas no encontraron diferencias significativas entre los inhibidores del SGLT2 individuales en la reducción de la muerte cardiovascular. Los inhibidores del SGLT2 adicionados al tratamiento estándar redujeron la mortalidad por todas las causas en comparación con tratamiento estándar solo, aunque solo la dapagliflozina fue estadísticamente significativa. Ningún inhibidor del SGLT2 estuvo significativamente asociado con eventos adversos graves. Un análisis de sensibilidad enfocado en ensayos específicos de insuficiencia cardíaca encontró que la dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina redujeron significativamente la combinación de muerte cardiovascular/ hospitalización por insuficiencia cardíaca, lo que coincide con el análisis principal. Sin embargo, no se

identificaron diferencias significativas en sus comparaciones directas en el MAR. El SUCRA indicó que la sotagliflozina tenía la mayor probabilidad de reducir la combinación de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca (97,6%), seguida de la empagliflozina (58,4%) y la dapagliflozina (44%).

Una RS con MA Cochrane publicada en 2024 evaluó los beneficios y los daños de los inhibidores del SGLT2 en personas con enfermedad renal crónica y DM2. Se compararon los inhibidores del SGLT2 con placebo, atención estándar u otros agentes reductores de glucosa (sulfoniureas, inhibidores de DPP-4 o insulina) en personas con enfermedad renal crónica y DM2. La enfermedad renal crónica incluyó todos los estadios (del 1 a 5). Los resultados principales de la revisión fueron muerte por cualquier causa, eventos adversos cardiovasculares mayores de 3 y 4 puntos, infarto agudo de miocardio fatal o no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal, e insuficiencia renal. Se incluyeron 53 estudios (n=65.241). En la mayoría de los dominios, el riesgo de sesgo en los estudios incluidos fue bajo o incierto. No se evaluaron tratamientos en niños ni en personas en diálisis. Ningún estudio comparó los inhibidores del SGLT2 con agonistas del GLP-1 (tirzepatide).

En comparación con placebo, los inhibidores del SGLT2 disminuyeron el riesgo de muerte por cualquier causa (20 estudios, n=44.397: RR 0,85, IC 95%: 0,78 a 0,94; $I^2=0\%$) y muerte cardiovascular (16 estudios, n=43.792: RR 0,83; IC 95%: 0,74 a 0,93; $I^2=29\%$). En cuanto al riesgo de infarto agudo de miocardio fatal o no fatal (dos estudios, n=13.726: RR 0,95; IC 95%: 0,80 a 1,14; $I^2=24\%$), y accidente cerebrovascular fatal o no fatal (dos estudios, n=13.726: RR 1,07; IC 95%: 0,88 a 1,30; $I^2=0\%$), los inhibidores del SGLT2 probablemente no producen una diferencia significativa. Los inhibidores del SGLT2 probablemente disminuyen los eventos cardiovasculares mayores de tres puntos (siete estudios, n=38.320: RR 0,89; IC 95%: 0,81 a 0,98; $I^2=46\%$) y los de cuatro puntos (cuatro estudios, n=23.539: RR 0,82, IC 95%: 0,70 a 0,96; $I^2=77\%$), y reducen la hospitalización por insuficiencia cardíaca (seis estudios, n=28.339: RR 0,70; IC 95%: 0,62 a 0,79; $I^2=17\%$). En comparación con placebo, los inhibidores del SGLT2 pueden disminuir la depuración de creatinina (un estudio, n=132: diferencia de medias [DM] -2,63 mL/min; IC 95%: -5,19 a -0,07) y probablemente disminuyen la duplicación de creatinina sérica (dos estudios, n=12.647: RR 0,70; IC 95%: 0,56 a 0,89; $I^2=53\%$). Los inhibidores del SGLT2 reducen el riesgo de insuficiencia renal (seis estudios, n=11.232: RR 0,70; IC 95%: 0,62 a 0,79; $I^2=0\%$) y los resultados compuestos renales (generalmente reportados como insuficiencia renal, muerte renal con o sin una disminución mayor o igual a 40% de la tasa de filtración glomerular estimada) (siete estudios, n=36.380: RR 0,68; IC 95%: 0,59 a 0,78; $I^2=25\%$). Comparados con placebo, los inhibidores del SGLT2 ocasionan menos hipoglucemia (16 estudios, n=28.322: RR 0,93; IC 95%: 0,89 a 0,98; $I^2=0\%$), y menos hipoglucemia que requiere asistencia de terceros (14 estudios, n=26.478: RR 0,75; IC 95%: 0,65 a 0,88; $I^2=0\%$), y probablemente disminuyen la suspensión del tratamiento debido a eventos adversos (15 estudios, n=16.622: RR 0,94; IC 95%: 0,82 a 1,08; $I^2=16\%$; certeza moderada por imprecisión). Los efectos sobre la tasa de filtrado glomerular estimado, amputación y fractura fueron inciertos.

Los efectos de los inhibidores del SGLT2 en comparación con el tratamiento estándar solo, sulfonilurea, inhibidores de DPP-4 o insulina fueron inciertos.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Una ETS publicada por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su siglas del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) en 2024, evaluó el uso de inhibidores del SGLT2 y agonistas del receptor de GLP1 en pacientes con DM2.¹⁷ Los

inhibidores del SGLT2, como dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina, están ampliamente aprobados en Canadá para el tratamiento de DM2, y dapagliflozina tiene indicaciones adicionales para insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y enfermedad renal crónica. Se observaron efectos beneficiosos, como la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y el retraso en la progresión de la enfermedad renal crónica. Sin embargo, la disponibilidad de estos tratamientos varía, y solo algunos programas de salud provinciales ofrecen cobertura completa. En cuanto a los agonistas de GLP-1, están aprobados para DM2 y control de peso, pero con limitaciones en reembolso, especialmente para indicaciones de manejo de peso. Las recomendaciones de CADTH enfatizan el uso de inhibidores del SGLT2 en pacientes con DM2 que también presentan alto riesgo cardiovascular o renal, y en aquellos con intolerancia o contraindicaciones a metformina. Dapagliflozina se recomienda en todas las indicaciones de DM2, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica como terapia adjunta a los tratamientos estándar. La inclusión de estos fármacos en el sistema público de salud depende de criterios clínicos y costos, donde CADTH sugiere que el reembolso esté condicionado a que el costo del tratamiento con inhibidores del SGLT2 no supere al de otras opciones menos costosas dentro de la misma clase o clase alternativa (inhibidores de DPP-4).

Una ETS publicada en 2024 por la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil (CONITEC, su siglas del portugués *Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus*) evaluó la eficacia, seguridad y costo-efectividad de la dapagliflozina para pacientes con DM2 que tienen alto riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida.¹⁸ Este análisis, basado en estudios clínicos recientes, destaca que la dapagliflozina proporciona beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares y protección renal. La inclusión de este medicamento se centra en pacientes adultos que cumplen con criterios de riesgo específicos, y la recomendación considera no solo la efectividad clínica, sino también el impacto económico en el sistema de salud brasileño. En términos de eficacia, refiere mejoras significativas de la dapagliflozina en el control glucémico y una reducción en eventos cardiovasculares, especialmente en pacientes con DM2 que presentan alto riesgo o antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los estudios analizados, como el DAPA-CKD¹⁹ y el EMPA-REG²⁰, respaldan su capacidad para disminuir la progresión de la insuficiencia renal y reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en estos grupos de pacientes. En cuanto a la seguridad, el uso de dapagliflozina es generalmente bien tolerado, aunque existen precauciones para pacientes con problemas renales graves, ya que su efectividad disminuye en tasas de filtración glomerular muy bajas. Además, presenta un bajo riesgo de hipoglucemia en comparación con otros antidiabéticos orales. Respecto a los costos, la evaluación de la CONITEC consideró la relación costo-efectividad favorable debido a los beneficios en la reducción de hospitalizaciones y tratamientos más complejos a largo plazo, lo cual representa un ahorro potencial significativo para el Sistema único de Salud de Brasil (SUS, su siglas del portugués *Sistema Único de Saúde*) al evitar complicaciones graves de la DM2.

Una ETS publicada por la Comisión Nacional de Tecnología de Salud de Argentina (CONETEC) en 2021 sugiere la inclusión/coertura de dapagliflozina exclusivamente en el grupo de pacientes adultos (no gestantes) con DM2 y enfermedad renal crónica en tratamiento con metformina y sulfonilureas, o sulfonilureas solas, y que necesiten la adición de otro fármaco.²¹

5.3 Costos de la tecnología

Los costos del tratamiento de los inhibidores del SGLT2 fueron obtenidos del portal de medicamentos AlfaBeta en octubre de 2024 y se expresan en pesos argentinos (ARS) y convertido a dólares estadounidenses (USD) según la tasa de cambio a octubre del 2024²²:

- El precio de venta al público de la canagliflozina, calculado para una dosis diaria de 100 mg por día, es de ARS 89.547 mensuales, equivalente a aproximadamente USD 89.²³
- El precio de venta al público promedio de la dapagliflozina, calculado a una dosis de 10 mg por día, es de ARS 55.765 mensuales, equivalentes a aproximadamente USD 56.²³
- El precio de venta al público promedio de la empagliflozina, calculado para una dosis diaria de 10 mg por día, es de ARS 106.593 mensuales, equivalentes a aproximadamente USD 106.²³

Los valores son estimados considerando el precio de venta al público, sin embargo, el costo final de compra puede variar como resultado de comercialización/negociaciones entre los financiadores y las empresas farmacéuticas o los intermediarios.

El Colegio Americano de Médicos (ACP, su sigla del inglés *American College of Physicians*) publicó en 2024 RS de estudios que evaluó la costo-efectividad de medicamentos recientes para la DM2, financiados sin apoyo de la industria productora de medicamentos y evaluados en términos de costo por año de vida ajustado por calidad (AVAC)).²⁴ La evidencia se clasificó por su valor de costo-efectividad según estándares del ACP: bajo (más de 150.000 USD), intermedio (50.000 USD a 150.000 USD) o alto (menos de 50.000 USD) valor por AVAC. Los estudios compararon diferentes clases de medicamentos, como agonistas de GLP1, inhibidores del SGLT2, agonistas de GIP/GLP-1, inhibidores de DPP-4 y análogos de insulina, frente a otros tratamientos comunes como metformina, sulfonilureas e insulina intermedia (NPH). Dos estudios utilizaron modelos de cohortes de Markov y seis utilizaron microsimulaciones Monte Carlo. Algunos estudios tenían análisis de sensibilidad probabilística incompletos y otros la suposición de beneficios indirectos únicamente a través de la reducción de la HbA1c sin considerar efectos directos en resultados cardiovasculares o renales. La mayoría de los estudios asumieron que los beneficios del tratamiento no disminuirían con el tiempo. En cuanto a la efectividad específica, los agonistas de GLP-1 y los inhibidores del SGLT2 mostraron un valor bajo como terapia inicial frente a la metformina, aunque podrían tener un valor intermedio cuando se añaden a metformina o a otra terapia de base. Los análogos de insulina son efectivos pero más costosos que la insulina NPH, y el valor de los agonistas de GLP-1 es aún incierto. Estos hallazgos reflejan la eficacia y los costos relativos de cada medicamento, con diferencias en el valor según su uso como tratamiento de primera línea o de combinación.

La ETS publicada por la CONETEC en 2021, previamente mencionada, realiza un análisis de impacto presupuestario y sugiere la inclusión de dapagliflozina exclusivamente para pacientes adultos (no gestantes) con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica que estén en tratamiento con metformina y sulfonilureas, o únicamente con sulfonilureas, y que necesiten añadir otro fármaco.

La ETS publicada por la CONETEC en 2021, mencionada anteriormente, realiza un análisis de impacto presupuestario y sugiere la inclusión/cobertura de dapagliflozina exclusivamente en el grupo de pacientes adultos (no gestantes) con DM2 y enfermedad renal crónica en tratamiento con metformina y sulfonilureas, o sulfonilureas solas, y que necesiten la adición de otro fármaco.²¹

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Una GPC sobre inhibidores del SGLT2 en pacientes con enfermedad renal crónica, publicada por la revista médica británica (BMJ, su siglas del inglés *British medical journal*) en 2024 recomienda su uso en adultos con bajo riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica y complicaciones (recomendación débil a favor); en adultos con riesgo moderado de progresión de la enfermedad renal crónica y complicaciones (recomendación débil a favor); en adultos con alto riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica y complicaciones (recomendación fuerte a favor) y en adultos con muy alto riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica y complicaciones (recomendación fuerte a favor). Las recomendaciones son aplicables a todos los adultos con enfermedad renal crónica, independientemente de si tienen DM2. La clasificación de riesgo se basó en la Iniciativa para Mejorar los Resultados Globales de las Enfermedades Renales (ver Tabla 4) (KDIGO, su sigla del inglés *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).²⁵

El Colegio Americano de Médicos (ACP) en su GPC publicada en 2024, recomienda añadir un inhibidor del SGLT2 o un agonista del GLP-1 a la metformina y a las modificaciones en el estilo de vida en adultos con DM2 y control glucémico inadecuado.²⁶ Usar un inhibidor del SGLT2 para reducir el riesgo de mortalidad por todas las causas, eventos cardiovasculares mayores, progresión de la enfermedad renal crónica y hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. Los únicos tratamientos farmacológicos recientes para la DM2 que redujeron la mortalidad por todas las causas en comparación con el placebo o la atención habitual fueron los inhibidores del SGLT2 y los agonistas de GLP-1. Sin embargo, después de evaluar los beneficios y los daños de estas clases farmacológicas, el Comité de Guías Clínicas no pudo determinar la superioridad de una sobre la otra. Además, el medicamento de atención habitual más común en los ensayos incluidos fue la metformina.

El consenso para el manejo de la DM2, publicado en 2022 por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas del inglés *American Diabetes Association*) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, por sus siglas del inglés *European Association for the Study of Diabetes*), recomienda el uso de los inhibidores del SGLT2 en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o riesgo elevado de la misma, ya que tiene beneficios comprobados para reducir eventos cardiovasculares mayores, mejorar los resultados renales y reducir la hospitalización por insuficiencia cardíaca.²⁷ Para personas con enfermedad renal crónica y una tasa de filtración glomerular estimada mayor o igual a 20 ml/min por 1,73 m², recomienda iniciar un inhibidor del SGLT2 para reducir eventos cardiovasculares y mejorar los resultados renales. En personas con insuficiencia cardíaca, tanto con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida como preservada, el uso de inhibidores del SGLT2 mejora los resultados renales y cardíacos, reduciendo la hospitalización y muerte por insuficiencia cardíaca. Finalmente, en pacientes mayores sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica pero con factores de riesgo cardiovascular como obesidad, hipertensión, dislipidemia o albuminuria, un inhibidor del SGLT2 con beneficios

cardiovasculares puede ayudar a reducir eventos cardiovasculares mayores y mejorar los resultados renales.

El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención del Reino Unido (NICE, por su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*), en su GPC del 2015 y actualizada en 2022, recomienda el uso de un inhibidor del SGLT2 con beneficios cardiovasculares comprobados junto con metformina a personas con enfermedad cardiovascular establecida, insuficiencia cardíaca crónica, o alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (según QRISK2).²⁸ Además, recomienda estos inhibidores del SGLT2 como tratamiento farmacológico de primera línea en adultos con DM2 cuando la metformina está contraindicada o no es tolerada y la persona tiene insuficiencia cardíaca crónica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida; si tiene un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular; o cuando la dieta y el ejercicio no logran un control glucémico adecuado, solo si se consideraría un inhibidor de DPP-4, y otros tratamientos como sulfonilureas o pioglitazonas no son apropiadas. Antes de iniciar un inhibidor del SGLT2, se debe evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética. Finalmente, su uso es recomendado en personas con DM2 y enfermedad renal crónica que ya reciben un antagonistas de los receptores de la angiotensina o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ajustado a la dosis máxima autorizada que puedan tolerar), si la relación albúmina-creatinina es mayor a 30 mg/mmol o está entre 3 y 30 mg/mmol.

La GPC canadiense para el manejo farmacológico de la DM2, publicada en 2018 y actualizada en 2020, recomienda que, al momento del diagnóstico, se utilicen agentes distintos a la metformina si esta está contraindicada o no es tolerada.²⁹ Cuando la tasa de filtración glomerular estimada es demasiado baja para el uso seguro de metformina, es poco probable que los inhibidores del SGLT2 sean efectivos en el control de la glucosa. Además, los beneficios cardiorrenales de los inhibidores del SGLT2 solo se han demostrado cuando la tasa de filtración glomerular es superior a 30 mL/min/1,73 m². En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica preexistente, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, deben considerarse fármacos con beneficios cardiorrenales, como los inhibidores del SGLT2. En personas con insuficiencia cardíaca, se ha comprobado que un inhibidor del SGLT2 disminuye el riesgo de hospitalización y muerte cardiovascular.

La GPC sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la DM2 del Ministerio de Salud de la Nación de Argentina, publicada en 2019, recomienda adicionar un inhibidor del SGLT2 (preferentemente empagliflozina 10 a 25 mg/día o alternativamente canagliflozina 100 a 300 mg/día) en personas con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida (coronaria, cerebral o periférica) que no alcancen meta de HBA1c con uno o dos antidiabéticos, se ya que han demostrado reducir mortalidad, eventos cardiovasculares mayores y muy probablemente los eventos renales en esta población.³⁰

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

POLÍTICAS DE COBERTURA						
Financiador o Institución	País	Año	Pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2			
			enf. cardiovascular	insuf. cardíaca	enf. renal crónica	bajo riesgo cardiovascular ¹
ARGENTINA						
Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{31,32}	Argentina	2024	NM*/NM*	NM*/NM*	NM*/NM*	NM*/NM*
Ley N° 23.753/ 26.914 (Artículo 5)* ^{3334,35}	Argentina	2022	Sí	No	Sí	NM
OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA						
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ¹⁸	Brasil	2022	Sí ⁺	Sí [□]	Sí [□]	NM
Agência Nacional de Saúde Suplementar ³⁶	Brasil	2022	Sí ⁺	Sí [□]	Sí [□]	NM
Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁷	Chile	2024	NM*	NM*	NM*	NM*
POS (#) ³⁸	Colombia	2024	Sí	Sí	Sí	NM*
Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³⁹	México	2024	Sí △	Sí △	Sí △	Sí △
Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay	2024	NM*	NM*	NM*	NM*
OTROS PAÍSES						
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁴⁰	Alemania	2024	Sí	Sí	Sí	NM
Australia ⁴¹	Australia	2024	Sí △	Sí △	Sí △	Sí [□]
Provincial Funding Summary ⁴²	Canadá	2024	Sí	Sí	Sí	NM
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ⁴³	Canadá	2024	Sí	Sí	Sí	NM
Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴⁴	Francia	2024	Sí	Sí	Sí	Sí
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁴⁵	EE.UU.	2024	Sí	Sí	Sí	Sí
Aetna ⁴⁶	EE.UU.	2024	Sí	Sí	Sí	Sí
Anthem ⁴⁷	EE.UU.	2024	Sí	Sí	Sí	Sí
Cigna ⁴⁸	EE.UU.	2024	Sí	Sí	Sí	Sí
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁴⁹	Reino Unido	2023	Sí	Sí	Sí	NM
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA						
BMJ ²⁵	Reino Unido	2024	NM	NM	Sí	NM
Colegio Americano de Médicos ²⁶	EE.UU.	2024	Sí	Sí	Sí	NM
Asociación Americana de Diabetes y Asociación Europea ²⁷	EE.UU. y Europa	2022	Sí	Sí	Sí	Sí
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁸	Reino Unido	2022	Sí	Sí	Sí	Sí
Guía canadiense de diabetes ²⁹	Canada	2020	Sí	Sí	Sí	NM
Ministerio de Salud de la Nación ³⁰	Argentina	2019	Sí	NM	Sí	No

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.¹ Con contraindicación, intolerancia o refractarios a otros tratamientos.

+ Dapaglifozina en >65 años. ▢ Dapaglifozina ▴ Dapagliflozina y Empagliflozina.

Financiamiento

Esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepagada para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés

Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida

Este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública

Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Sociedad Argentina de Diabetes, Sociedad Argentina de Medicina Interna de Buenos Aires, Sociedad Argentina de Medicina Interna General, Federación Argentina de Diabetes. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Inhibidores del SGLT2 (canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 - Actualización del documento N° 693

Fecha de realización: Noviembre del 2024 / ISSN 1668-2793

- Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>
- **IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

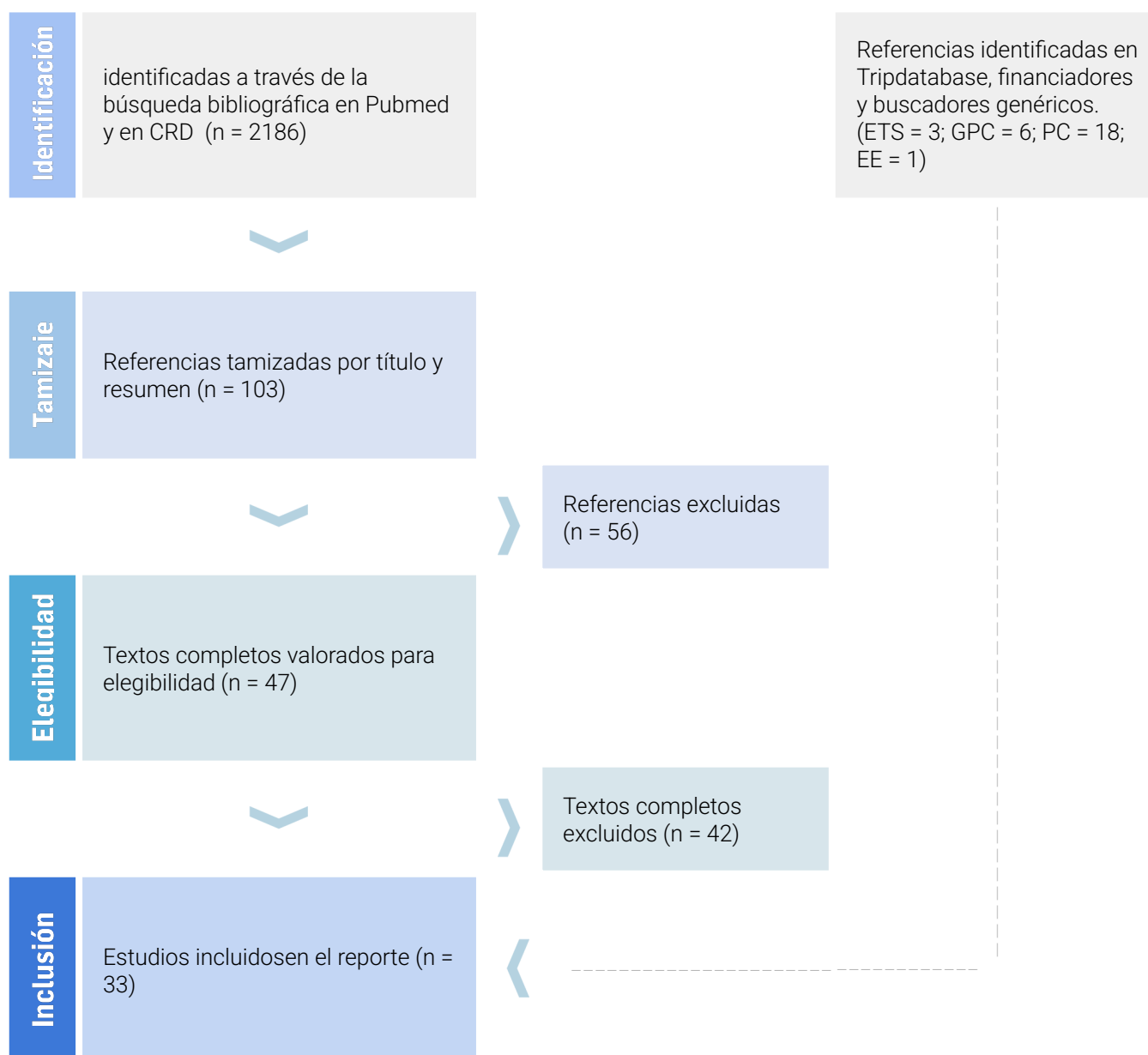
Anexo I: METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 2 de octubre de 2024. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Sodium-Glucose Transporter 2[Mesh] OR SGLT2[tiab] OR Glucose- Transporter 2[tiab] OR Canagliflozin[Mesh] OR Canagliflozin*[tiab] OR Invokana[tiab] OR Vokanamet[tiab] OR Empagliflozin[Supplementary Concept] OR Empagliflozin*[tiab] OR Glyxambi[tiab] OR Synjardy[tiab] OR Jardiance[tiab] OR Dapagliflozin*[tiab] OR Farxiga[tiab] OR Forxiga[tiab]) AND (Diabetes Mellitus[Mesh] OR Diabetes[tiab] OR Diabetic*[tiab])

Y el siguiente filtro metodológico: (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

Figura 1: ■ ■ ■ Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Eficacia y seguridad**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 3.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



En ocasiones los documentos pueden no estar acompañados de una recomendación. Esta situación es decisión del grupo de investigación, basándose en características de la tecnología, indicación y/o población destinataria

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**A) Calidad de la evidencia**

Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto

Mayor	■ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	■ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	■ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ■ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	■ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base a la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario§ ó ■ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado¥, 2) la población afectada es pequeña£, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario§.
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ■ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PIB) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosET

Anexo II: EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA

Inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 (SGLT2) en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Paciente adulto con diabetes *mellitus* tipo 2 con las siguientes condiciones clínicas:

- enfermedad cardiovascular establecida.
- alto riesgo cardiovascular.
- insuficiencia cardíaca.
- enfermedad renal crónica.

Con menor nivel de evidencia se podría recomendar entre otras opciones para los pacientes con las siguientes condiciones clínicas:

- no alcanza meta de tratamiento con una droga y en una segunda o tercera intensificación del tratamiento es intolerante o están contraindicadas otras drogas antidiabéticas, tanto orales como inyectables.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Dapaglifozina 10 mg por día.

Empaglifozina 10 mg por día.

Canaglifozina 100 mg por día.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Historia clínica completa con detalle de la historia de fármacos utilizados hasta el momento, contraindicaciones o intolerancias.

Estudios cardiológicos que definan patología existente.

Laboratorio con glucemia, HBA1c y función renal.

Anexo III: ESCALAS-CLASIFICACIONES

Tabla 4. Enfermedad renal crónica. Clasificación de la enfermedad renal crónica en función del filtrado glomerular

Categoría ERC	TFG (mL/min/1,73 m ²)	Descripción
G1	>90	Normal a elevado
G2	60 a 89	Ligeramente disminuido
G3a	45 a 59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30 a 44	Moderado a gravemente disminuido
G4	15 a 29	Gravemente disminuido
G5	<15	Fallo renal

Fuente: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*

ERC: Enfermedad renal crónica. TFG: tasa de filtrado glomerular.

Tabla 5. Sistema de clasificación de pronóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) utilizado por KDIGO

Estrato de riesgo	Definición
Bajo riesgo	- TFG normal/ligeramente disminuida (≥ 60 mL/min/1,73 m²) con albuminuria normal o ligeramente aumentada (< 3 mg/mmol)
Riesgo moderado	Cualquiera de los siguientes: - TFG normal/ligeramente disminuida (≥ 60 mL/min/1,73 m²) con albuminuria moderadamente aumentada (3-30 mg/mmol) - TFG ligeramente a moderadamente disminuida (45-59 mL/min/1,73 m²) con albuminuria normal o ligeramente aumentada (< 3 mg/mmol)
Alto riesgo	Cualquiera de los siguientes: - TFG normal/ligeramente disminuida (≥ 60 mL/min/1,73 m²) con albuminuria severamente aumentada (> 30 mg/mmol) - TFG ligeramente a moderadamente disminuida (45-59 mL/min/1,73 m²) con albuminuria moderadamente aumentada (3-30 mg/mmol) - TFG moderadamente a severamente disminuida (30-44 mL/min/1,73 m²) con albuminuria normal o ligeramente aumentada (< 3 mg/mmol)
Muy alto riesgo	Cualquiera de los siguientes: - TFG ligeramente a moderadamente disminuida (45-59 mL/min/1,73 m²) o moderadamente a severamente disminuida (30-44 mL/min/1,73 m²) con albuminuria severamente aumentada (> 30 mg/mmol) - TFG moderadamente o severamente disminuida (30-44 mL/min/1,73 m²) con albuminuria moderadamente aumentada (3-30 mg/mmol)

Tabla 5. Sistema de clasificación de pronóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) utilizado por KDIGO

Estrato de riesgo	Definición
	- TFG severamente disminuida o insuficiencia renal (<30 mL/min/1,73 m ²) con cualquier grado de albuminuria.

Elaboración propia adaptado de la guía de práctica clínica KDIGO 2024 para la evaluación y manejo de la ERC (<https://www.bmj.com/content/bmj/387/bmj-2024-080257.full.pdf>). TFG: tasa de filtrado glomerular.

Referencias

1. Laffel L, Svoren B. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. En: Wolfsdorf JL, Kremen J, eds. UpToDate. Actualizado: 16 de febrero de 2023. Consultado: 10 de octubre de 2024. <https://www.uptodate.com>.
2. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018: Resultados Definitivos. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación; 2019.
3. DeSantis A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. En: Nathan DM, Rubinow K, eds. UpToDate. Actualizado: 29 de julio de 2024. Consultado: 10 de octubre de 2024. <https://www.uptodate.com>.
4. Wexler DJ. Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. En: Nathan DM, Rubinow K, eds. UpToDate. Actualizado el 22 de mayo de 2024. Consultado: 10 de octubre de 2024. <https://www.uptodate.com>.
5. Primary Care Providers. 2018. De Santis A. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors For The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus. UpToDate; 2018: www.uptodate.com. Accessed 28 octubre 2024.
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Invokana® (Canagliflozina). Prospecto aprobado por ANMAT; 2014. Actualización de indicaciones para eventos cardiovasculares en diabetes tipo 2, 2020. Consultado: 10 de octubre de 2024.
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 2608/16 y 1321/21. Aprobación inicial y actualización de indicaciones de dapagliflozina (Forxiga). Boletín Oficial de Argentina. 2013, 2021. Disponible en: <https://boletin.anmat.gob.ar>.
8. Boehringer Ingelheim. Prospecto de empagliflozina: Jardiance. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Primera aprobación: 2014; Ampliación de indicaciones: 2020.
9. Food and Drug Administration. Invokana (canagliflozin) prescribing information. Initial approval: 2013. Subsequent updates: 2017 (amputation warning), 2020 (warning removal for heart and kidney benefits). Accessed October 10, 2024.
10. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga). FDA approval for type 2 diabetes, 2014; expanded indications for HFrEF, 2020; CKD, 2021; HFpEF, 2023. U.S. Food and Drug Administration.
11. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Jardiance (empagliflozin) prescribing information. U.S. Food and Drug Administration; 2014. Updated 2016, 2023.
12. European Medicines Agency. Invokana (canagliflozin) product information. Initial approval: 2013. Subsequent updates: 2018 (cardiovascular benefits), 2019 (renal protection). Accessed October 10, 2024.
13. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga). EMA approval for type 2 diabetes, 2012; expanded indications for HFrEF, 2020; CKD, 2021. European Medicines Agency.
14. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Jardiance (empagliflozin) product information. European Medicines Agency; 2014. Updated 2019.

15. Drake T, Landsteiner A, Langsetmo L, et al. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. Published online April 19, 2024. doi:10.7326/M23-1490
16. Wong HJ, Lin NH, Teo YN, Syn NL, Teo YH, Sia CH. Evaluation of the Lifetime Benefits of Metformin and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Two-Stage Meta-Analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2024;24(3):371-383.
17. Trinh D, McDonald M. Formulary Management of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Can J Health Technol*. 2024;4(3) .
18. Ministerio de Salud de Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Diabetes Mellitus Tipo 2. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. Acceso en: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/RRPCDMDM2_Final.pdf.
19. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
21. Dapagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II . Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-respuesta-rapida>.
22. Banco central de la Nación. Disponible en:<https://www.bcra.gob.ar/>.
23. Grupo AlfaBeta. Precio de medicamentos. Alfa Beta. Accessed October 2023. <http://www.alfabeta.net/precio/>.
24. Schousboe JT, Landsteiner A, Drake T, et al. Cost-Effectiveness of Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Cost-Effectiveness Studies for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. Published online April 19, 2024. doi:10.7326/M23-1492
25. Agarwal A, Zeng X, Li S, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors for adults with chronic kidney disease: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2024;387:e080257.
26. American College of Physicians. Guidelines on SGLT2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. American College of Physicians; 2023.
27. Davies, M.J., Aroda, V.R., Collins, B.S. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65, 1925–1966 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 Diabetes in Adults: Management. NICE Guideline [NG28]. Published December 2, 2015. Updated March 2022. Accessed October 23, 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
29. Peter A., Robyn L., James Kim et al. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. 2020 Update. *Can J Diabetes*

2020;44:592-596.

30. : Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, 2019. Buenos Aires, Argentina.
31. Programa Médico Obligatorio (PMO). Resolución 201/2002. Ministerio de Salud. Published April 9,2022.
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/resolucion_201_2002.pdf.
32. Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades (SURGE). Resolución 731/2023. Ministerio de Salud. Published March 3,2023.
<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/283577/20230329>.
33. Ministerio de Salud de la Nación. Ley N.º 23.753: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes. Argentina. 1989.
34. Ministerio de Salud de la Nación. Ley N.º 26.914: Actualización de la ley de diabetes. Argentina. 2013.
35. Ministerio de Salud de la Nación.RESOL-2022-2820-APN-MS: "Normas de Provisión de Medicamentos e Insumos".2022.
36. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Brasil. Accessed October 10, 2024. Disponible en <https://www.gov.br/ans/pt-br>.
37. Garantías Explícitas en Salud. Chile 2024: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/572/w3-propertyvalue-3130.html>. Accessed 10 10 2024.
38. Plan Obligatorio de Salud. Colombia. Accessed October 10, 2024. Disponible en: <https://pospopuli.minsalud.gov.co/>.
39. Consejo de salubridad general - Meixco. Accessed October 10, 2024.
http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2016/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf.
40. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Disponible en: <https://www.g-ba.de/english/benefitassessment/>.
41. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Australian Government. Disponible en: <https://www.health.gov.au/>.
42. Provincial Funding Summary. Canada. Accessed October 10 2024.
<https://www.cadth.ca/provincial-funding-summary-ijodr>.
43. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Accessed October 10 2024. <https://www.cda-amc.ca/>.
44. Alta autoridad de salud (HAS). Francia. Accessed October 10, 2024.
<https://www.has-sante.fr/>.
45. MCD Search. Accessed October 10, 2024.
<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/>.
46. Aetna. Health insurance plans. Aetna. Accessed October 10 2024.
<https://www.aetna.com/cpb/medical/data/>.
47. Anthem. Accessed October 10 2024.

<https://www.anthem.com/ms/pharmacyinformation/clinicalcriteria.html>.

48. CIGNA. Accessed October 10, 2024.
<https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/pharmacy/>.
49. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Treatment with an SGLT2 inhibitor. Accessed October 10, 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs209/>.