



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN CORTA N° 07-2024

DAPAGLIFLOZINA 10mg,  
EMPAGLIFLOZINA 10mg, 25mg

Tableta

TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO  
2, EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD  
CARDIOVASCULAR, FALLA CARDIACA O  
NEFROPATÍA DIABÉTICA ESTABLECIDA

Lima, diciembre de 2024

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de  
medicamentos para el tratamiento de Diabetes e hipertensión  
al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-  
PNUME)

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU**  
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - **EURM**  
Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias - **ASETS**



## Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Moisés Eliseo Mendocilla Risco

Director General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

Pedro Luis Yarasca Purilla

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

**Equipo Técnico DIGEMID:** Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)  
– Equipo de uso racional de Medicamentos (EURM)

### Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

### © DIGEMID, diciembre, 2024

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Av. Parque de las Leyendas 240, Torre B Of. 803 – Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

Tel.: (51-1) 631 - 4300

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

### Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID - MINSA. Dapagliflozina y Empagliflozina para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular, falla cardíaca o nefropatía diabética establecida – Revisión Corta N° 07-2024. Lima, Perú. Diciembre 2024.

**INDICE**

<b>1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Descripción de la condición de salud de interés</b>	<b>5</b>
1.1.1. Descripción de la condición clínica	6
1.1.2. Fisiopatología	7
1.1.3. Epidemiología	6
1.1.4. Tratamiento	9
<b>1.2. Descripción de la tecnología de interés</b>	<b>10</b>
1.2.1. Formulación solicitada, Denominación Común Internacional y registro sanitario	10
1.2.2. Farmacodinamia	11
1.2.3. Farmacocinética	12
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	12
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	12
<b>2.PREGUNTA CLINICA</b>	<b>13</b>
<b>3.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN</b>	<b>14</b>
<b>3.1. Estrategia de búsqueda</b>	<b>14</b>
<b>3.2. Criterios de inclusión</b>	<b>15</b>
<b>3.3. Criterios de exclusión</b>	<b>15</b>
<b>3.4. Estudios identificados y seleccionados</b>	<b>15</b>
<b>4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA</b>	<b>15</b>
<b>4.1 Sumarios</b>	<b>15</b>
<b>4.2 Guías de Práctica Clínica</b>	<b>24</b>
<b>5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</b>	<b>32</b>
<b>6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD</b>	<b>35</b>
<b>6.1 Revisiones Sistemáticas</b>	<b>35</b>
<b>6.2 Ensayos Clínicos Controlados</b>	<b>40</b>
<b>7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD</b>	<b>50</b>
<b>7.1 Revisiones Sistemáticas</b>	<b>51</b>
<b>7.2 Ensayos Clínicos Controlados</b>	<b>53</b>





PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES  
“Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la  
conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho”

<b>7.3 VigiAccess</b>	53
<b>7.4 Eudrovigilancia</b>	54
<b>8. DATOS DE CONSUMO</b>	55
<b>9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	56
<b>10. RESUMEN</b>	57
<b>11. CONCLUSIONES</b>	58





## 1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

### ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación -IETSI del Seguro Social de Salud – EsSalud y la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Dapagliflozina y Empagliflozina a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de diabetes e Hipertensión Arterial al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), para el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes con enfermedad cardiovascular, falla cardíaca o nefropatía diabética establecida o pacientes con alto riesgo cardiovascular. En la solicitud se reportan 200 casos anuales.

#### 1.1. Descripción de la condición de salud de interés

##### 1.1.1. Descripción de la condición clínica<sup>1,2,3,4,5</sup>

La enfermedad cardiovascular (ECV) comprende un grupo de afecciones que incluyen aterosclerosis, ataques cardíacos, infartos, insuficiencia cardíaca, arritmias y problemas de las válvulas cardíacas. Estas patologías representan un desafío significativo para la salud pública a nivel mundial. Estudios prospectivos han demostrado que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen entre dos y cuatro veces más riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria e infarto de miocardio, posicionando a la DM2 como un factor de riesgo independiente para accidentes cerebrovasculares y enfermedades cardíacas. De hecho, aproximadamente el 70% de los pacientes con DM2 de 65 años o más fallecen por causas relacionadas con enfermedades cardiovasculares.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con un mayor riesgo cardiovascular debido a múltiples factores, entre ellos la neuropatía diabética y el estado de hipercoagulabilidad, que agravan esta condición. Además, se ha identificado una mayor actividad plaquetaria y alteraciones en los procesos hemostáticos, lo que incrementa la propensión a eventos trombóticos. Este riesgo se ve potenciado por la presencia de mediadores inflamatorios y solubles como la IL-1 $\beta$ , la IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la proteína C reactiva (PCR), los cuales contribuyen al proceso inflamatorio subyacente.

Los factores de riesgo cardiovasculares más comunes incluyen dislipidemia, hipertensión y obesidad. Además, tanto la resistencia a la insulina como la hiperglucemia están asociadas con inflamación crónica de bajo grado y estrés oxidativo persistente. Estas condiciones contribuyen a la disfunción endotelial, promoviendo la aterogénesis y exacerbando el desarrollo de la ECV y daño cardiovascular, el cual se manifiesta a través de varios mecanismos complejos. Entre ellos, la hipertrofia y la remodelación adversa del ventrículo izquierdo que termina reduciendo tanto la función sistólica como la diastólica. Finalmente, los productos finales de glicación avanzada, generados por el estrés oxidativo, promueven el depósito de colágeno y la fibrosis miocárdica, agravando la disfunción cardíaca y favoreciendo la progresión de la insuficiencia cardíaca crónica, los accidentes cerebrovasculares, los infartos y el daño renal. Estas alteraciones metabólicas y

<sup>1</sup> American Heart Association What is cardiovascular disease? Accedido el 15 de diciembre del 2024. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/consumer-healthcare/what-is-cardiovascular-disease>

<sup>2</sup> De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jan 17; 9:2. doi: 10.3389/fendo.2018.00002. PMID: 29387042; PMCID: PMC5776102.

<sup>3</sup> Nassif M, Kosiborod M. Effect of glucose-lowering therapies on heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2018 May;15(5):282-291. doi: 10.1038/nrcardio.2017.211. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29368701.

<sup>4</sup> Sharma, A., Mittal, S., Aggarwal, R. et al. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. *Futur J Pharm Sci* 6, 130 (2020).

<sup>5</sup> Cowie, M. R., & Fisher, M. (2020). SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*.



estructurales terminan aumentando significativamente la mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2.

### 1.1.2. Fisiopatología

En individuos sanos, casi toda la glucosa filtrada en el glomérulo (160 a 180 g diarios) es reabsorbida, evitando la presencia de glucosa en la orina. Sin embargo, cuando los niveles de glucosa en plasma superan un umbral aproximado de 180 mg/dl, la excreción urinaria de glucosa aumenta de manera proporcional al incremento de su concentración en sangre. En pacientes con diabetes tipo 2, este umbral de glucosuria está elevado, reflejando adaptaciones fisiopatológicas propias de la enfermedad.

La reabsorción de glucosa en el riñón depende de un sistema de transporte altamente especializado, lo que conecta la fisiología normal con los cambios observados en la diabetes tipo 2. Este transporte se lleva a cabo mediante un mecanismo activo mediado por las proteínas de la familia SGLT (transportadores de glucosa dependientes de sodio). Estas proteínas, que comparten una estructura central común, también participan en el transporte de aminoácidos, vitaminas, osmolitos y ciertos iones.

Entre las isoformas, SGLT2 se localiza predominantemente en el epitelio del segmento 1 del túbulo contorneado proximal del riñón y es responsable de la reabsorción de más del 90% de la glucosa filtrada en el glomérulo. Este transportador tiene una alta capacidad de transporte pero una baja afinidad por la glucosa. Por otro lado, la glucosa que no es captada por SGLT2 en el segmento proximal inicial es reabsorbida en las regiones distales (segmentos 2 y 3) mediante SGLT1, una isoforma con menor capacidad pero mayor afinidad por la glucosa.

El bloqueo farmacológico de SGLT2, empleado como estrategia terapéutica en la diabetes tipo 2, reduce significativamente la reabsorción de glucosa. Esto provoca que entre el 50% y 60% de la glucosa filtrada sea excretada en la orina, en comparación con menos del 10% en condiciones normales. Sin embargo, este bloqueo incrementa la actividad compensatoria de SGLT1, que asume parte del transporte glucídico residual.

La Figura 1 ilustra el proceso de reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la sangre a través de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, destacando el papel central de SGLT2 en este mecanismo. Este conocimiento subraya la relevancia del transporte de glucosa en el contexto de la diabetes tipo 2 y su relación con alteraciones cardiovasculares y renales.

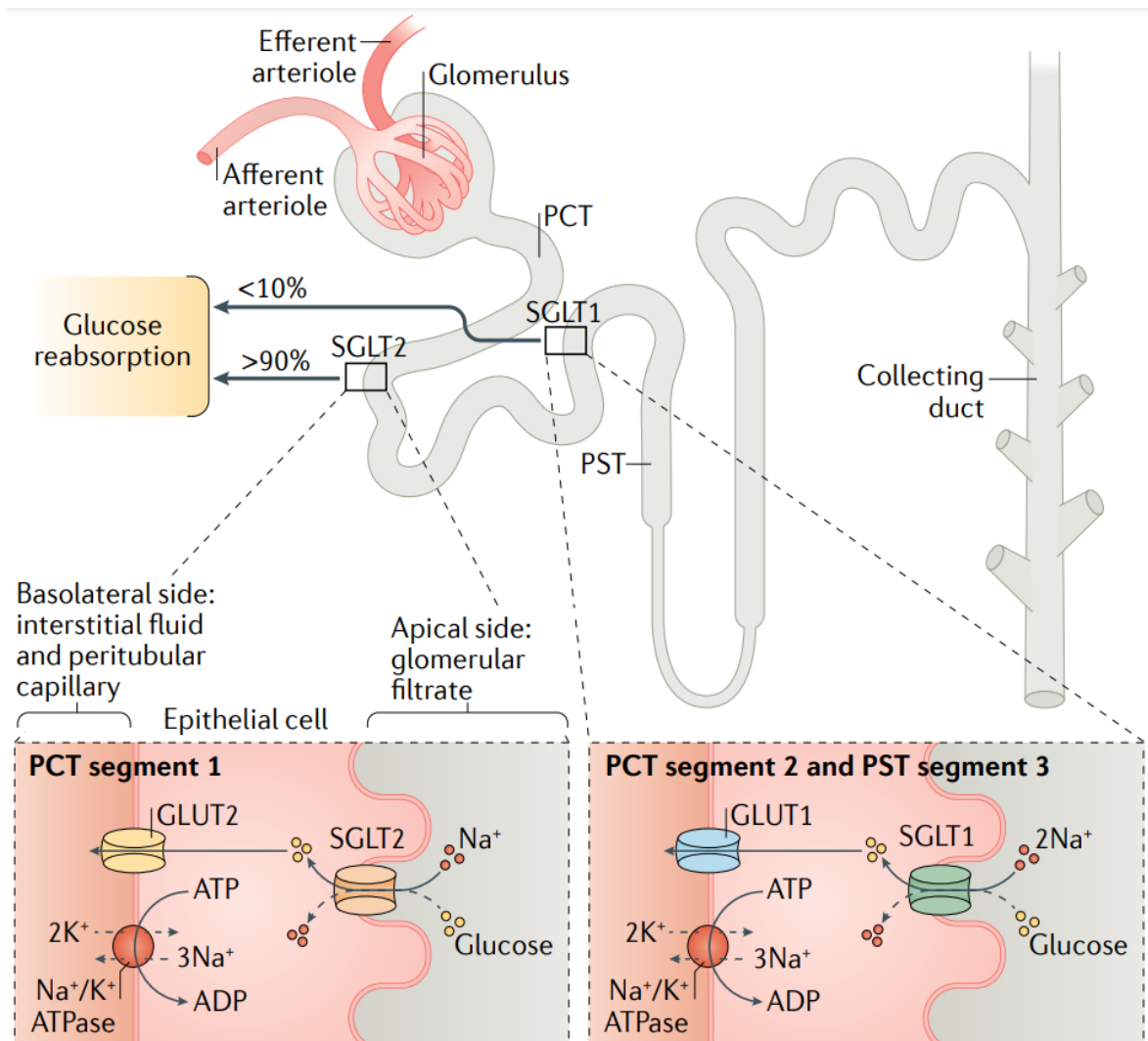
### 1.1.3. Epidemiología

A nivel mundial, la diabetes constituye una carga significativa para los sistemas de salud debido a su capacidad para causar incapacidad y mortalidad tanto en las complicaciones agudas como crónicas de la enfermedad.<sup>6</sup>

La incidencia mundial de diabetes mellitus ha crecido en los últimos 30 años y las proyecciones sugieren que tales números solo están creciendo significativamente. La prevalencia de diabetes en adultos en todo el mundo fue de aproximadamente 6,4 % en el 2010 y se predijo que aumentaría a 7,7 % en 2030 estimándose 591 millones (1 de cada 10 personas) para el año 2035 según lo calculado por la Federación Internacional de Diabetes.<sup>7</sup>

<sup>6</sup> Wu H, Norton V, Cui K, Zhu B, Bhattacharjee S, Lu YW, Wang B, Shan D, Wong S, Dong Y, Chan SL, Cowan D, Xu J, Bielenberg DR, Zhou C, Chen H. Diabetes and Its Cardiovascular Complications: Comprehensive Network and Systematic Analyses. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Feb 17;9:841928.

<sup>7</sup> Sharma, A., Mittal, S., Aggarwal, R. et al. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. *Futur J Pharm Sci* 6, 130 (2020).



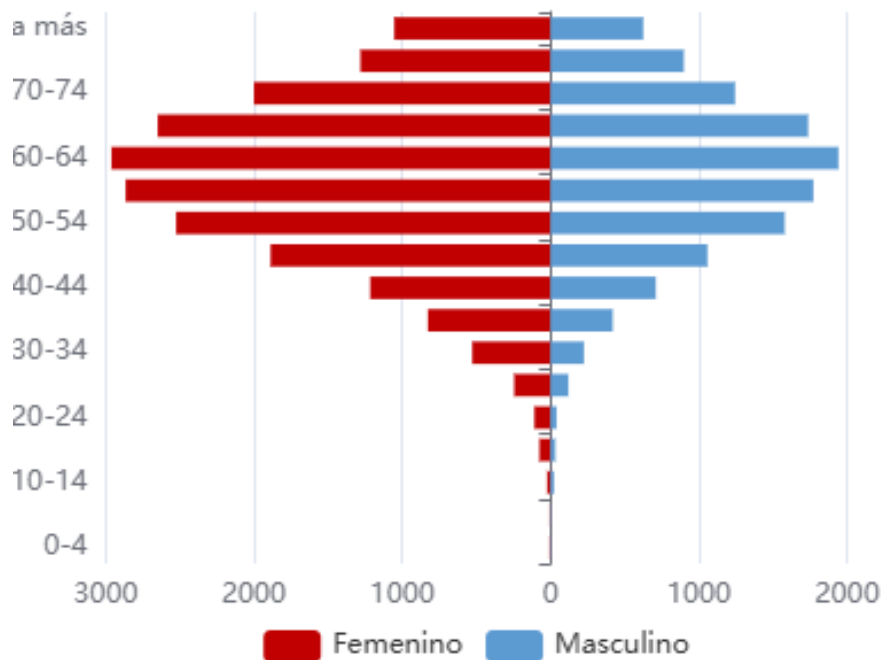
**Figura 1.** Reabsorción de glucosa en el riñón.

La mayor parte (>90%) de la glucosa se reabsorbe desde el filtrado glomerular hacia las células epiteliales a través de SGLT2 en el segmento 1 del túbulo contorneado proximal; el resto de la glucosa (<10 %) se reabsorbe a través de SGLT1 en el segmento 2 del TCP y en el segmento 3 del túbulo recto proximal. Luego, la glucosa pasa al líquido intersticial a través del transportador de glucosa 2 (GLUT2) en el segmento 1 o a través de GLUT1 en los segmentos 2 y 3

Todo ello, provoca que los costos estimados asociados a la enfermedad ascienden a 966 mil millones de dólares estadounidenses a nivel mundial. La prevalencia estandarizada por edad es del 6.1% (rango de 5.8% a 6.5%), y se estima que afecta a entre 485 y 537 millones de personas mayores de 20 años. Entre 1990 y 2021, la carga de la diabetes medida en DALY ("Disability-Adjusted Life Years") aumentó de manera significativa tanto en América Latina Andina como en Perú. En la región, los DALY totales alcanzaron 582 mil (rango: 473-707 mil) en 2021, lo que representa un incremento del 290,7% (rango: 245,4%-344,7%), mientras que la tasa estandarizada por edad fue de 962,1 por 100 000 habitantes, con un aumento del 40,5% (rango: 24,1%-60%). En Perú, los DALY totales ascendieron a 233 mil (rango: 183-290 mil), un incremento del 264,7% (rango: 208,3%-330,1%), y la tasa estandarizada fue de 678,6 por 100 000 habitantes, con un aumento del 34,8% (rango: 13,5%-58,7%). Estos datos evidencian un incremento considerable en la carga de la

diabetes en términos absolutos y relativos, reflejando no solo el impacto de la enfermedad, sino también los efectos del crecimiento poblacional y el envejecimiento.<sup>8</sup>

En Perú, según el sistema de Vigilancia de Diabetes del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, hasta noviembre del 2024, se hubieron reportado un total de 32,690 casos, con mayor incidencia en pacientes con edades entre 45 a 75 años. De todos los casos reportados, 31754 (97.1%) fueron Diabetes Mellitus Tipo 2 (Figura 2).<sup>9</sup>



**Figura 2.** Pirámide poblacional de los casos notificados sobre vigilancia de diabetes.

Respecto a la presencia de las condiciones asociadas a diabetes tales como enfermedad cardiovascular, falla cardíaca y enfermedad renal, Goderis et al (2022)<sup>10</sup> realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la prevalencia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA), insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria, para los cuales la actualización del consenso del 2019 de la ADA/EASD recomendaba a los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1RA) o los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) como medicamentos de segunda línea luego de la metformina. Los datos fueron obtenidos en 2015 de Integro, una red de registro de morbilidad de Bélgica que incluye a 111 médicos generales (MG) de 48 centros de salud, con un total de 123,261 pacientes registrados. De los 9616 pacientes con DM2 detectados, 4200 (43.7%) presentaron enfermedad cardiovascular y/o enfermedad renal crónica y/o insuficiencia cardíaca. Específicamente, 3348 (34.8%) pacientes tenían enfermedad cardiovascular, 388 (4.0%) presentaron insuficiencia cardíaca y 1402 (14.6%) tenían enfermedad renal crónica.

<sup>8</sup> GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023 Jul 15;402(10397):203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6. Epub 2023 Jun 22. Erratum in: *Lancet*. 2023 Sep 30;402(10408):1132. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02044-5. PMID: 37356446; PMCID: PMC10364581.

<sup>9</sup> Ministerio de Salud de Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de enfermedades. Sala Situacional de Diabetes. Accedido el 19 de Diciembre del 2024. Disponible en: [https://app7.dge.gob.pe/maps/sala\\_diabetes/](https://app7.dge.gob.pe/maps/sala_diabetes/)

<sup>10</sup> Goderis G, Vaes B, Mamouris P, van Craeyveld E, Mathieu C. Prevalence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Heart Failure, and Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Primary Care Research Network-based Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022 Jul;130(7):447-453. doi: 10.1055/a-1508-3912. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34154020.



Por otro lado, la incidencia acumulativa de manifestaciones cardiovasculares y renales (CVRD) en pacientes con diabetes tipo 2 sin historial previo de CVRD es notablemente alta. En el estudio realizado por Blin et al (2024) en Francia,<sup>11</sup> el 15.3% de los pacientes desarrollaron una primera manifestación de CVRD tras 5 años de seguimiento, siendo las manifestaciones más frecuentes la enfermedad renal crónica (CKD, 6.2%) y la insuficiencia cardíaca (HF, 3.5%). Estos datos son similares a los encontrados previamente en el estudio realizado por Birkeland et al (2020)<sup>12</sup>, que incluyó datos de 772,336 pacientes con DM2 libre de manifestaciones cardiovasculares y renales en seis países (Inglaterra, Alemania, Japón, Países Bajos, Noruega y Suecia). En dicho estudio, el 18% de los pacientes desarrollaron CVRD en un seguimiento promedio de 4.5 años. Aquí también predominó la enfermedad cardiorrenal, incluyendo CKD (36%) y HF (24%), con una proporción combinada del 60%. Estas manifestaciones fueron de cuatro a seis veces más frecuentes que otras como accidente cerebrovascular (16%), infarto de miocardio (14%) y enfermedad arterial periférica (10%). En ambos estudios, la incidencia acumulativa y la proporción de manifestaciones aumentaron con la edad, destacando la importancia de la enfermedad cardiorrenal como la principal manifestación inicial de CVRD en pacientes con DM2.

En Perú, según lo reportado por Villacorta y colaboradores en su estudio transversal de 212 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus en el año 2017 en Lima, la frecuencia de complicaciones crónicas macrovasculares (enfermedad isquémica, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) y nefropatía fue del 4.4% y 18.4% respectivamente.<sup>13</sup>

Finalmente, respecto a la mortalidad atribuible a la diabetes mellitus, el análisis secundario realizado por Huaman y colaboradores (2020)<sup>14</sup> de la base de datos original del estudio Prevalence and Factors Associated with Frailty Among Peruvian Older Adults realizado en el distrito de Bellavista-Callao, Perú, en el cual se siguieron a 1185 adultos mayores con enfermedades cardiovasculares del Servicio de Geriátrica del Centro Médico Naval del Perú por cinco años, encontraron que, los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 presentaron un riesgo de mortalidad 8% mayor que aquellos sin este antecedente (HR=1.08, 95%IC, 1.05-1.13).

#### 1.1.4. Tratamiento

Los niveles objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con diabetes tipo 2 deben personalizarse considerando la reducción esperada de las complicaciones microvasculares a largo plazo frente a los riesgos inmediatos de hipoglucemia y otros efectos adversos del tratamiento.

Las metas de HbA1c según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) se resumen en:

- **Meta estándar:** HbA1c <7% (53 mmol/mol) para adultos no embarazados sin hipoglucemia significativa.
- **Metas más estrictas:** HbA1c <6.5% (48 mmol/mol) para pacientes con diabetes reciente, larga esperanza de vida y sin enfermedad cardiovascular.

<sup>11</sup> Blin P, Joubert M, Jourdain P, Zaoui P, Guiard E, Sakr D, Dureau-Pourmin C, Bernard MA, Lassalle R, Thomas-Delecourt F, Bineau S, Moore N, Droz-Perroteau C. Cardiovascular and renal diseases in type 2 diabetes patients: 5-year cumulative incidence of the first occurred manifestation and hospitalization cost: a cohort within the French SNDS nationwide claims database. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Jan 9;23(1):22. doi: 10.1186/s12933-023-02101-1. PMID: 38195491; PMCID: PMC10777660.

<sup>12</sup> Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linszen GCM, Banerjee A, Thuresson M, Okami S, Garal-Pantaler E, Overbeek J, Mamza JB, Zhang R, Yajima T, Komuro I, Kadowaki T. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep;22(9):1607-1618. doi: 10.1111/dom.14074. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32363737; PMCID: PMC7496468.

<sup>13</sup> Villacorta Santamato, Juan, Hilario Huapaya, Nélica, Inolopú Cucche, Jorge, Terrel Gutierrez, Leonel, Labán Hijar, Rosa, Del Aguila, José, Ugarte-Gil, Cesar, & Hurtado-Roca, Yamilée. (2020). Factores asociados a complicaciones crónicas de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de un hospital general del Seguro Social de Salud del Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*, 81(3), 308-315.

<sup>14</sup> Huamán Macha V, Herrera Pandal A, Runzer-Colmenares F., Parodi José F. 2020. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y la mortalidad en adultos mayores con enfermedad cardiovascular. *Horizonte Médico (Lima)*, 20(3), e1236.



- **Metas menos estrictas:** HbA1c <8% (64 mmol/mol) para aquellos con esperanza de vida limitada, antecedentes de hipoglucemia severa o en quienes los riesgos del tratamiento superan los beneficios.

La mejora en el control glucémico reduce el riesgo de complicaciones microvasculares en la diabetes tipo 2. Cada reducción del 1% en la HbA1c se asocia con mejores resultados a largo plazo, sin un efecto umbral. No obstante, cuando la HbA1c desciende por debajo del 7%, los beneficios incrementales disminuyen, mientras que los riesgos de efectos adversos y polifarmacia pueden aumentar según el régimen empleado.

El monitoreo de HbA1c debe realizarse al menos dos veces al año en pacientes con control glucémico estable y trimestralmente en quienes no logran los objetivos o presentan cambios en el tratamiento.

### Control de factores de riesgo cardiovascular

Además del manejo glucémico, es fundamental reducir de manera agresiva los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Las estrategias incluyen:

- Cesación del tabaquismo
- Control de la presión arterial
- Reducción de lípidos séricos mediante estatinas
- Dieta saludable, ejercicio regular y mantenimiento o pérdida de peso
- Uso de aspirina en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, según decisión compartida

A pesar de la evidencia que respalda la reducción multifactorial de riesgos, una minoría de los pacientes con diabetes logra simultáneamente los objetivos recomendados para HbA1c, presión arterial y manejo de dislipidemia.

## 1.2. Descripción de la tecnología de interés

### 1.2.1. Formulación solicitada, Denominación Común Internacional y registro sanitario

**Tabla 1.** Descripción de la tecnología sanitaria

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Empagliflozina	Dapagliflozina
<b>Formulación solicitada</b>	Empagliflozina 25 mg	Dapagliflozina 10 mg
<b>Registro Sanitario<sup>15</sup>:</b>	02 registros sanitarios vigentes	10 registros sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>16</sup>:</b>	Metformina, Glibenclamida, Glicazida, Insulina	Metformina, Glibenclamida, Glicazida, Insulina

Empagliflozina 10mg – 20mg y Dapagliflozina 10mg en tabletas pertenece al grupo farmacoterapéutico de medicamentos para reducir la glucosa en sangre, excluidos las insulinas,<sup>17</sup> con códigos ATC: A10BK01 para Dapagliflozina y A10BK03 para empagliflozina.

<sup>15</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso diciembre 2024.

<sup>16</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Diciembre 2024.

<sup>17</sup> Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2024]. Disponible en: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A10BK&showdescription=no](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A10BK&showdescription=no)

### 1.2.2. Farmacodinamia<sup>18</sup>

#### **Mecanismos en la Falla Cardíaca**

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) han demostrado beneficios clínicos significativos en el manejo de la insuficiencia cardíaca (IC) debido a sus efectos hemodinámicos, metabólicos y celulares. Al bloquear la reabsorción de sodio en el túbulo proximal renal, los SGLT2i inducen natriuresis y diuresis osmótica, lo que resulta en una reducción del volumen plasmático y de la presión de llenado ventricular. Estas acciones contribuyen a disminuir la congestión y a aliviar los síntomas en la IC descompensada.

Además, los SGLT2i inhiben el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> en los cardiomiocitos, reduciendo las concentraciones intracelulares de sodio y calcio. Este mecanismo mejora el acoplamiento excitación-contracción y potencia la capacidad antioxidante mitocondrial, mitigando el estrés oxidativo. Estudios preclínicos han mostrado que estos inhibidores reducen la fibrosis miocárdica, la inflamación y el volumen de grasa epicárdica, lo cual está asociado con una mejora en la función diastólica y una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

#### **Mecanismos en la Enfermedad Renal**

En el contexto de la enfermedad renal crónica (ERC), los SGLT2i actúan modulando la hiperfiltración glomerular, un fenómeno clave en la progresión de la nefropatía diabética. Al inhibir la reabsorción de sodio, se incrementa la entrega de este al aparato yuxtaglomerular, lo que normaliza la retroalimentación tubuloglomerular. Esto promueve la vasoconstricción de la arteriola aferente, reduciendo la presión intraglomerular y desacelerando el deterioro de la función renal.

Los SGLT2i también disminuyen la albuminuria al mejorar la integridad de la barrera glomerular y atenuar la inflamación y el estrés oxidativo en el tejido renal. Meta-análisis han mostrado una reducción significativa en la progresión hacia macroalbuminuria y enfermedad renal terminal, particularmente en pacientes con tasas de filtración glomerular estimada (eGFR) más altas al inicio del tratamiento. Además, su combinación con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) potencia la protección renal.

#### **Mecanismos en la Enfermedad Cardiovascular**

Los SGLT2i ofrecen beneficios cardiovasculares múltiples, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Uno de los efectos más destacados es la reducción sostenida de la presión arterial sistólica y diastólica, mediada por la disminución del volumen plasmático y del tono vascular. Esta acción mejora la rigidez arterial y la función endotelial, reduciendo la carga hemodinámica sobre el corazón.

Metabólicamente, los SGLT2i favorecen un cambio hacia el metabolismo de cuerpos cetónicos en el miocardio, proporcionando una fuente de energía más eficiente y mitigando la lipotoxicidad asociada a la acumulación de triglicéridos intracelulares. También reducen los niveles plasmáticos de ácido úrico, lo cual disminuye el estrés oxidativo, la inflamación vascular y la activación del sistema inflamatorio NLRP3, contribuyendo a la mejora de los resultados cardiovasculares.

Finalmente, los SGLT2i atenúan la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) y su interacción con receptores (RAGE), reduciendo la inflamación y la fibrosis vascular. Estos efectos combinados explican la reducción observada en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, insuficiencia cardíaca y progresión de la enfermedad renal en estudios clínicos a largo plazo.

<sup>18</sup> Cowie, M. R., & Fisher, M. (2020). SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*.

## 1.2.3. Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Parámetros farmacocinéticos

Parámetro	Dapagliflozina	Empagliflozina
<b>Absorción</b>		
<b>Tmax, oral</b>	0.9 a 2 hr	1.25 a 1.78 hr
<b>Biodisponibilidad, oral</b>	0,78	No disponible
<b>Efecto de la comida</b>	Cmax reducida y Tmax prolongado, sin cambios en el AUC.	AUC disminuida en 16%, Cmax disminuida en 37%
<b>Distribución</b>		
<b>Unión a proteínas</b>	91%	86.20%
<b>Volumen de distribución</b>	118 L	73.8 L
<b>Metabolismo</b>	Hepático: Extensivo vía UGT1A9	Glucoronidación, vía UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7
<b>Eliminación</b>	Excreción renal: 75%, menos de 2% sin cambios Eliminación fecal: 21%, 15% sin cambios	Excreción renal: 54.4%, mitad como droga sin cambios Eliminación fecal: 41.2%, principalmente sin cambios Clearance: 10.6 L/hr
<b>Vida media</b>	8.95 a 12.9 horas	12.4 horas en adultos

\*Adaptado de Micromedex<sup>19</sup> & Kasichayanula y colaboradores (2014)<sup>20</sup>

## 1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

Las indicaciones aprobadas por la FDA<sup>19</sup> y por la EMA<sup>21</sup> se resumen en la Tabla 3:

**Tabla 3.** Indicaciones aprobadas por la FDA y la EMA

Indicaciones	Dapagliflozina	Empagliflozina
FDA	Diabetes mellitus tipo 2. Diabetes mellitus tipo 2 y falla cardíaca, enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular. Falla cardíaca con fracción de eyección reducida (NYHA clase II-IV). Enfermedad renal crónica, para reducir el riesgo de disminución sostenida de eGFR, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca.	Diabetes mellitus tipo 2. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida Falla cardíaca
EMA	Diabetes mellitus tipo 2 Falla cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Enfermedad renal crónica	Diabetes mellitus tipo 2 Falla cardíaca crónica sintomática

<sup>19</sup> Dapagliflozin & Empagliflozin. In: Drug Comparison [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [Accedido el 20 de abril del 2022]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).

<sup>20</sup> Kasichayanula S, Liu X, Lacrete F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. Clin Pharmacokinet. 2014 Jan;53(1):17-27.

<sup>21</sup> PSUSA/00001990/201502. SGLT2. List of nationally authorised medicinal products. Disponible en:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001990/201502\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001990/201502_en.pdf)



### 1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

El Comité de Expertos recomendó la inclusión de los inhibidores de SGLT2 en la lista principal de la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS como terapia de segunda línea para pacientes con diabetes tipo 2 que no han logrado un control glucémico adecuado con metformina o una sulfonilurea.<sup>22</sup> Dicha recomendación se realizó principalmente en base a tres revisiones sistemáticas: la revisión presentada por la Sociedad Australiana de Diabetes del 2020, la revisión sistemática presentada por Palmer et al (2021, presentada posteriormente) y la revisión sistemática de Neuen y colaboradores (2019), además el Comité también tomó en consideración la recomendación de la guía KDIGO 2020 realizada en base a 6 ensayos clínicos controlados, dos estudios de mundo real y dos ensayos clínicos más.

El comité indicó que dada la evidencia de alta calidad que muestra que existen efectos clínicamente beneficiosos en esta población, particularmente en aquellos con alto riesgo de eventos cardiovasculares y/o nefropatía diabética, y dado un perfil de seguridad razonable, se recomendó incluir la empagliflozina como representante de la clase farmacológica, con canagliflozina y dapagliflozina como alternativas terapéuticas.

#### Costo-Efectividad y Acceso

Dentro de su decisión, la Organización Mundial de la Salud también indicó que los análisis de costo-efectividad han demostrado que los SGLT2i son rentables en pacientes con alto riesgo cardiovascular o renal, con un ICER (incremental cost-effectiveness ratio) favorable en países de altos ingresos. Sin embargo, para el caso del acceso en países de ingresos bajos y medios, la OMS indicó que éste está limitado debido a los altos costos asociados con patentes vigentes, por lo que el Comité recomendó explorar licencias voluntarias mediante la iniciativa Medicines Patent Pool, con el objetivo de facilitar la producción de genéricos y reducir los precios en estos países.

## 2. PREGUNTA CLINICA

¿En paciente adulto con DM2 con enfermedad cardiovascular o falla cardíaca o nefropatía diabética establecida o pacientes DM2 con alto riesgo cardiovascular, el uso de terapia con Empagliflozina 10mg/25mg + Terapia convencional o Dapagliflozina 10 mg + Terapia convencional es más efectivo y seguro que la Terapia convencional?

<sup>22</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/351172/9789240041134-eng.pdf?sequence=1>



**Tabla 4.** Formulación de la Pregunta PICO

Formulación PICO	
<b>Población</b>	Paciente adulto con DM2 con enfermedad cardiovascular o falla cardiaca o nefropatía diabética establecida o pacientes DM2 con alto riesgo cardiovascular
<b>Intervención</b>	Empagliflozina 25 mg + Terapia convencional o Dapagliflozina 10 mg + terapia convencional
<b>Comparador</b>	Placebo, metformina, glibenclámda, glicazida, insulina.
<b>Outcome (Desenlace)</b>	Control glicémico (hba1c) (v. crítica) Mortalidad por todas las causas (v. crítica) Mortalidad por eventos cardiovasculares (v. crítica) Calidad de vida (v. crítica) Eventos adversos serios (hipoglucemia severa) (v. crítica), Morbilidad por eventos cardiovasculares (v. importante) *Progresión de la nefropatía diabética (v. importante) Hospitalización por eventos cardiovasculares (v. importante) Cetoacidosis Costo efectividad Impacto en el peso

### 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

#### 3.1. Estrategia de búsqueda

##### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>23</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

##### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): UpToDate, Micromedex, Uppsala Monitoring.

<sup>23</sup>Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

La estrategia de búsqueda se dividió en bloques, cada bloque a su vez incluyó dentro de su consulta de búsqueda términos MeSH y All fields unidos mediante los términos booleanos AND y OR. La estrategia se describe en el anexo N° 1.

### 3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Estudios publicados hasta el 10 de diciembre del 2024.

### 3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

### 3.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- UpToDate
- Dynamed
- Best Practice

#### Guías de práctica clínica

Se encontró 6 guías de práctica clínica.

#### Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Se encontró 3 guías de práctica clínica.

#### Revisiones sistemáticas y Metaanálisis

Se encontró 6 revisiones sistemáticas

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

7 ensayos clínicos

#### Estudios observacionales de seguridad

No se encontraron.

## 4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

### 4.1 SUMARIOS

#### UPTODATE<sup>24,25,26</sup>

<sup>24</sup> Wexler DJ. Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Disponible en : <https://www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus>

<sup>25</sup> DeSantis A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Disponible en : <https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus>

<sup>26</sup> Perkovic V. Treatment of diabetic kidney disease. UpToDate. Disponible en : <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-kidney-disease>

Acorde al sumario, su enfoque se alinea con las recomendaciones de las Guías Europea y Americana, las cuales enfatizan la importancia de individualizar el tratamiento de la diabetes. Esta individualización abarca tanto la consideración de comorbilidades significativas como factores específicos del paciente, incluyendo sus preferencias, necesidades, valores y costos. Particularmente, en aquellos pacientes que experimentan un deterioro en el control glucémico después del tratamiento inicial con metformina y modificaciones en el estilo de vida, la selección del tratamiento debe personalizarse cuidadosamente, evaluando la eficacia del medicamento, el riesgo de hipoglicemia, las comorbilidades existentes, su impacto en el peso corporal, los posibles eventos adversos y las consideraciones económicas. Dichas recomendaciones se fundamentaron en el estudio GRADE y tres meta-análisis en red, de los cuales dos evaluaron el efecto de los SGLT2i como grupo farmacológico<sup>27,28</sup> en el 2016, motivo por el cual son excluidos de comentarlos.

La revisión sistemática presentada por Tsapas et al (2020),<sup>29</sup> comparó los beneficios y riesgos de diferentes opciones farmacológicas en adultos con diabetes mellitus 2 acorde a estudios publicados hasta el 2019.

Respecto al cambio en el nivel de hemoglobina glicosilada (A1c) cuando los agentes se usaron como complemento de la terapia basada en metformina (302 ensayos; 231 335 pacientes) encontraron que todos los tratamientos redujeron el nivel de hemoglobina A1c en comparación con el placebo. El estudio encontró que:

- Respecto a sulfonilureas, los inhibidores de SGLT2 presentaron efectos similares en la reducción media de hemoglobina glicosilada [-0.51 (-0.63 a -0.40); -0.57 (-0.71 a -0.42); -0.51 (-0.66 a -0.48) para Dapagliflozina, Empagliflozina y Sulfonilureas respectivamente].
- En el análisis combinado de pacientes con riesgo cardiovascular alto y bajo, Empagliflozina presentó efectos estadísticamente significativos en la reducción de mortalidad cardiovascular respecto a Sulfonilureas [OR de 0.64 (95%IC 0.46 – 0.88)]. Sin embargo, el efecto solo se demostró en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado [Empagliflozina OR=0.67, 95%IC 0.55 a 0.81 respecto a placebo vs Sulfonilureas OR=1.09, 95%IC 0.92 a 1.29 respecto a placebo] y no en pacientes con riesgo cardiovascular bajo [Empagliflozina OR=0.90, 95%IC 0.40 a 2.02 respecto a placebo vs Sulfonilureas OR=0.90, 95%IC 0.59 a 1.39 respecto a placebo vs Insulina basal OR=0.72, 95%IC 0.39 a 1.33].
- Dapagliflozina no mostró resultados favorables respecto a Sulfonilureas (OR de 0.95; 95%IC 0.72 – 1.25) ni Placebo (OR de 0.91; 95%IC 0.79 – 1.06) en muerte cardiovascular independientemente del nivel de riesgo cardiovascular [OR de 0.89 (0.80 a 0.99) en riesgo cardiovascular alto y OR de 1.07 (0.53 a 2.14) en riesgo cardiovascular bajo].
- Ningún SGLT2i mostró resultados favorables respecto a tasa de hospitalización por falla cardíaca respecto a Sulfonilureas [OR de 0.75; 95%IC 0.50–1.12 para Empagliflozina y OR de 0.86; 95%IC 0.61–1.19 para Dapagliflozina].
- No se encontraron estudios que comparasen el efecto de Empagliflozina o Dapagliflozina respecto a Insulina en población con alto riesgo cardiovascular.

<sup>27</sup> Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Jun 7;164(11):740-51. doi: 10.7326/M15-2650. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27088241.

<sup>28</sup> Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):313-24. doi: 10.1001/jama.2016.9400. PMID: 27434443.

<sup>29</sup> Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):278-286. doi: 10.7326/M20-0864. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32598218.



Canagliflozin	0.97† (0.76-1.22)	0.68† (0.55-0.84)	0.76† (0.59-1.00)	1.10† (0.80-1.54)	0.76† (0.58-0.98)	0.82† (0.63-1.07)	0.75† (0.55-1.03)	0.51† (0.37-0.69)	0.85‡ (0.46-1.56)	0.66† (0.43-1.00)	0.83† (0.58-1.17)	0.72* (0.60-0.87)
1.05† (0.85-1.30)	Dapagliflozin	0.70* (0.59-0.84)	0.79† (0.62-1.01)	1.14† (0.84-1.56)	0.78† (0.62-0.99)	0.85† (0.67-1.08)	0.78† (0.58-1.04)	0.53† (0.39-0.70)	0.88‡ (0.48-1.60)	0.68† (0.45-1.02)	0.86† (0.61-1.19)	0.75* (0.64-0.86)
0.98† (0.82-1.16)	0.92† (0.78-1.10)	DPP-4 inhibitors	1.13† (0.91-1.40)	1.63† (1.22-2.18)	1.12† (0.90-1.38)	1.22† (0.98-1.50)	1.11† (0.84-1.46)	0.75† (0.57-0.98)	1.25‡ (0.70-2.26)	0.97‡ (0.66-1.43)	1.22† (0.92-1.62)	1.06† (0.96-1.17)
1.06† (0.85-1.32)	1.00‡ (0.81-1.24)	1.08† (0.90-1.30)	Dulaglutide	1.45† (1.04-2.07)	0.99† (0.76-1.29)	1.08† (0.82-1.41)	0.98‡ (0.71-1.35)	0.66† (0.48-0.91)	1.11‡ (0.60-2.05)	0.86‡ (0.56-1.31)	1.08‡ (0.76-1.54)	0.94‡ (0.78-1.14)
1.57† (1.19-2.08)	1.49† (1.14-1.96)	1.62† (1.26-2.07)	1.49† (1.13-1.97)	Empagliflozin	0.68† (0.49-0.95)	0.74† (0.54-1.03)	0.68† (0.47-0.98)	0.46† (0.32-0.67)	0.77‡ (0.41-1.46)	0.59† (0.37-0.94)	0.75† (0.50-1.12)	0.65* (0.50-0.85)
1.09† (0.88-1.34)	1.03‡ (0.83-1.27)	1.11† (0.94-1.33)	1.03‡ (0.83-1.28)	0.69† (0.52-0.91)	Extended-release exenatide	1.09† (0.84-1.42)	0.99‡ (0.72-1.36)	0.67† (0.49-0.92)	1.12‡ (0.61-2.07)	0.87‡ (0.57-1.32)	1.09‡ (0.77-1.56)	0.95‡ (0.79-1.15)
1.24† (0.98-1.57)	1.17† (0.93-1.48)	1.27† (1.04-1.55)	1.17† (0.92-1.49)	0.79† (0.59-1.05)	1.14† (0.90-1.44)	Liraglutide	0.91† (0.67-1.25)	0.62† (0.45-0.84)	1.03‡ (0.56-1.90)	0.80† (0.52-1.21)	1.00† (0.71-1.43)	0.87† (0.73-1.05)
0.98† (0.74-1.28)	0.93† (0.71-1.21)	1.00‡ (0.78-1.28)	0.92† (0.70-1.22)	0.62† (0.45-0.86)	0.90† (0.69-1.18)	0.79† (0.59-1.05)	Lixisenatide	0.68† (0.47-0.97)	1.13‡ (0.60-2.13)	0.87‡ (0.56-1.38)	1.10‡ (0.74-1.63)	0.96† (0.74-1.24)
0.99‡ (0.74-1.32)	0.94† (0.71-1.25)	1.01† (0.78-1.31)	0.94† (0.70-1.25)	0.63† (0.45-0.88)	0.91† (0.69-1.21)	0.80† (0.59-1.08)	1.01‡ (0.73-1.41)	Pioglitazone	1.68† (0.89-3.16)	1.29† (0.82-2.04)	1.63† (1.10-2.47)	1.42† (1.10-1.83)
1.88† (1.00-3.52)	1.78† (0.95-3.33)	1.93† (1.04-3.57)	1.78† (0.95-3.34)	1.19‡ (0.62-2.29)	1.73† (0.93-3.24)	1.52† (0.80-2.87)	1.93† (1.01-3.69)	1.90† (0.99-3.66)	Oral semaglutide	0.77‡ (0.39-1.54)	0.97‡ (0.51-1.87)	0.85‡ (0.47-1.51)
1.01‡ (0.64-1.57)	0.96‡ (0.61-1.49)	1.03‡ (0.67-1.59)	0.95‡ (0.61-1.49)	0.64† (0.40-1.03)	0.93‡ (0.59-1.45)	0.81† (0.52-1.29)	1.03‡ (0.64-1.66)	1.02‡ (0.63-1.65)	0.54† (0.26-1.12)	Subcutaneous semaglutide	1.26† (0.78-2.04)	1.10‡ (0.75-1.60)
1.00‡ (0.76-1.33)	0.95† (0.72-1.25)	1.03‡ (0.83-1.28)	0.95† (0.72-1.26)	0.64† (0.46-0.88)	0.92† (0.70-1.22)	0.81† (0.60-1.09)	1.03‡ (0.74-1.42)	1.01‡ (0.73-1.41)	0.53† (0.28-1.02)	1.00‡ (0.62-1.61)	Sulphonylureas	0.87† (0.65-1.17)
0.96† (0.83-1.12)	0.91† (0.79-1.06)	0.99* (0.90-1.08)	0.91† (0.78-1.07)	0.61* (0.49-0.77)	0.89† (0.76-1.03)	0.78† (0.65-0.93)	0.99‡ (0.79-1.24)	0.97† (0.76-1.24)	0.51† (0.28-0.94)	0.96‡ (0.63-1.45)	0.96† (0.76-1.21)	Placebo

Figura 3. Resultados de metaanálisis en red para muerte cardiovascular (mitad inferior izquierda) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (mitad superior derecha) en pacientes con alto riesgo cardiovascular que reciben terapia de base con metformina.

El sumario, posteriormente, realiza sus recomendaciones en base al nivel de hemoglobina glicosilada del paciente, es así como:

En pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada superior a 9%, el sumario recomienda a favor de terapias como insulina o agonistas del receptor de GLP1 en lugar de un inhibidor de SGLT2. El sumario indica que ellos típicamente no usan un SGLT2i en este contexto debido a su eficacia glicémica inferior y su potencial para incrementar los síntomas de poliurea, dicha recomendación, se fundamentó en el estudio de Tsapas et al (2020) y dos estudios comparativos respectos a semaglutide<sup>30,31</sup>.

Si bien el sumario no separa el tratamiento de este grupo de pacientes dependiendo de la pre-existencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en el caso de pacientes con ASCVD establecida, el sumario menciona que pueden preferirse agonistas específicos del receptor GLP-1 que hayan demostrado un beneficio cardiovascular (liraglutida, semaglutida o dulaglutida), siempre que alcancen el objetivo glucémico deseado.

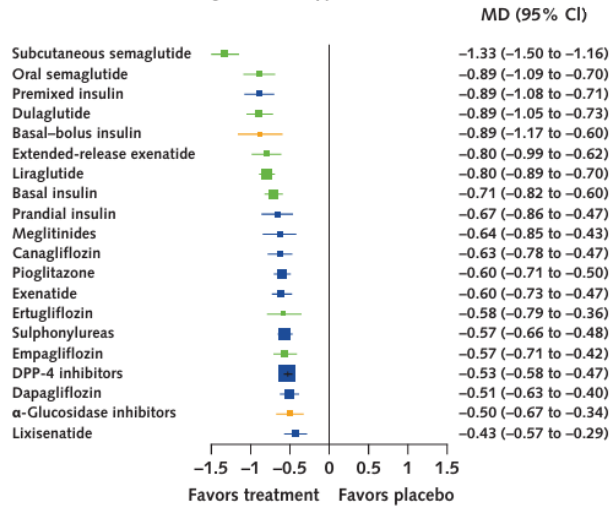
En el caso de pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada menores o iguales a 9% y sin presencia de enfermedad cardiovascular establecida o de alto riesgo o enfermedad renal, el sumario sugiere un agonista del receptor GLP1 o insulina basal basado en los resultados del ensayo GRADE. En dicho ensayo, la elección de una segunda medicación fue evaluada en 5047 pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada entre 6.8 a 8.5%. Los pacientes asignados a tratamiento con Glargina, Liraglutide, Glimpirida o Sitagliptina. Dicho ensayo fue realizado previo al lanzamiento de los inhibidores SGLT2. Acorde al sumario, los inhibidores SGLT2 presentan menor eficacia glicémica comparados con la insulina basal y los agonistas del receptor de GLP1.

<sup>30</sup> Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB, Montanya E; PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31530666.

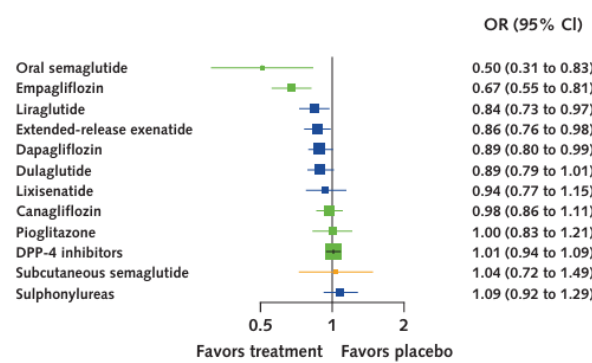
<sup>31</sup> Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Viljoen A, McCrimmon RJ. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Nov;7(11):834-844. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31540867.



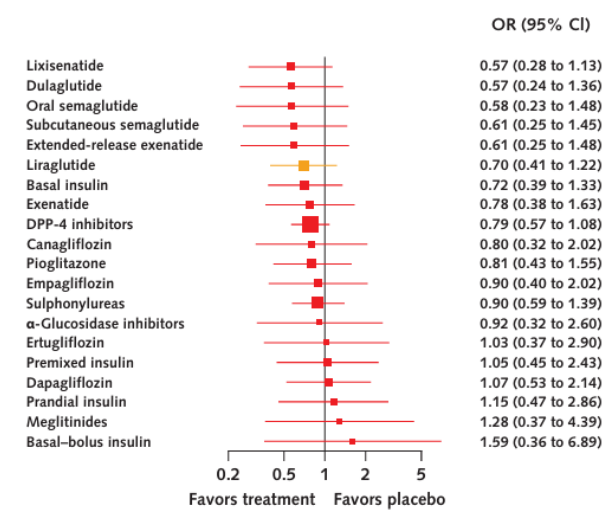
**A. Change in Hemoglobin A<sub>1c</sub> Level in Patients Receiving Metformin-Based Background Therapy**



**B. All-Cause Mortality in Patients at Increased Cardiovascular Risk Receiving Metformin-Based Background Therapy**



**C. All-Cause Mortality in Patients at Low Cardiovascular Risk Receiving Metformin-Based Background Therapy**



**Figura 4.** Desenlaces de la comparación de diferentes antidiabéticos. A. Cambios en la hemoglobina glicosilada en pacientes que recibieron metformina. B. Mortalidad por cualquier causa en pacientes con riesgo cardiovascular alto que recibieron metformina. C. Mortalidad por cualquier causa en pacientes con bajo riesgo cardiovascular que recibían metformina



Además, indica también que el beneficio cardiovascular de los inhibidores de SGLT2 no han sido demostrados en aquellos con bajo riesgo cardiovascular.

El sumario pone en consideración el uso de los inhibidores de SGLT2 para aquellos pacientes que se oponen a la terapia inyectable o aquellos que declinan o no toleran los agonistas de receptor de GLP1 o insulinas.

Por otro lado, para pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada menores o iguales a 9% y con presencia de enfermedad aterosclerótica cardiovascular (ASCVD), insuficiencia cardíaca (HF) o nefropatía diabética (DKD) con albuminuria, el sumario indica que se debe agregar un medicamento hipoglucemiante con evidencia de beneficios cardíacos o renales junto con metformina tales como los agonistas de receptor de GLP1 o los inhibidores de SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) cuales han mostrado beneficios cardiovasculares y renales, especialmente para reducir hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, el riesgo de progresión de la enfermedad renal y la mortalidad cardiovascular y total, dicha recomendación, se realizó en base a tres metaanálisis que evaluaron la eficacia de diferentes medicamentos antidiabéticos como grupo farmacológico SGLT2i.

No obstante, en su apartado de evaluación de SGLT2i en DM2, el sumario ratifica su decisión de utilizar cualquier SGLT2i en pacientes con falla cardíaca o enfermedad renal, mas no en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en quienes el sumario recomienda el uso de Empagliflozina en lugar de cualquier otro inhibidor de SGLT2 basado en el estudio EMPA-REG-OUTCOME en el cual demostró disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular, efecto no encontrado con Dapagliflozina en el estudio DECLARE-TIMI 58. Cabe reconocer que las poblaciones evaluadas en ambos estudios no fueron muy similares, debido al tipo de pacientes evaluados en el estudio de Empagliflozina fueron pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, seleccionados específicamente para incrementar el Hazard ratio de presencia de eventos.

El sumario establece importantes consideraciones de seguridad respecto a los inhibidores SGLT2, especificando que estos medicamentos no se recomiendan para iniciar específicamente con el propósito de reducir la glucosa en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) inferior a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Adicionalmente, se enfatiza que estos fármacos requieren precaución especial en diversos grupos de pacientes, incluyendo aquellos con infecciones genitourinarias frecuentes, baja densidad ósea, úlceras en los pies o riesgo de cetoacidosis diabética. De manera particular, el sumario indica que estos medicamentos no deberían ser utilizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentan una tasa de filtración glomerular efectiva por debajo de 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, como en aquellos con antecedentes de cetoacidosis diabética.

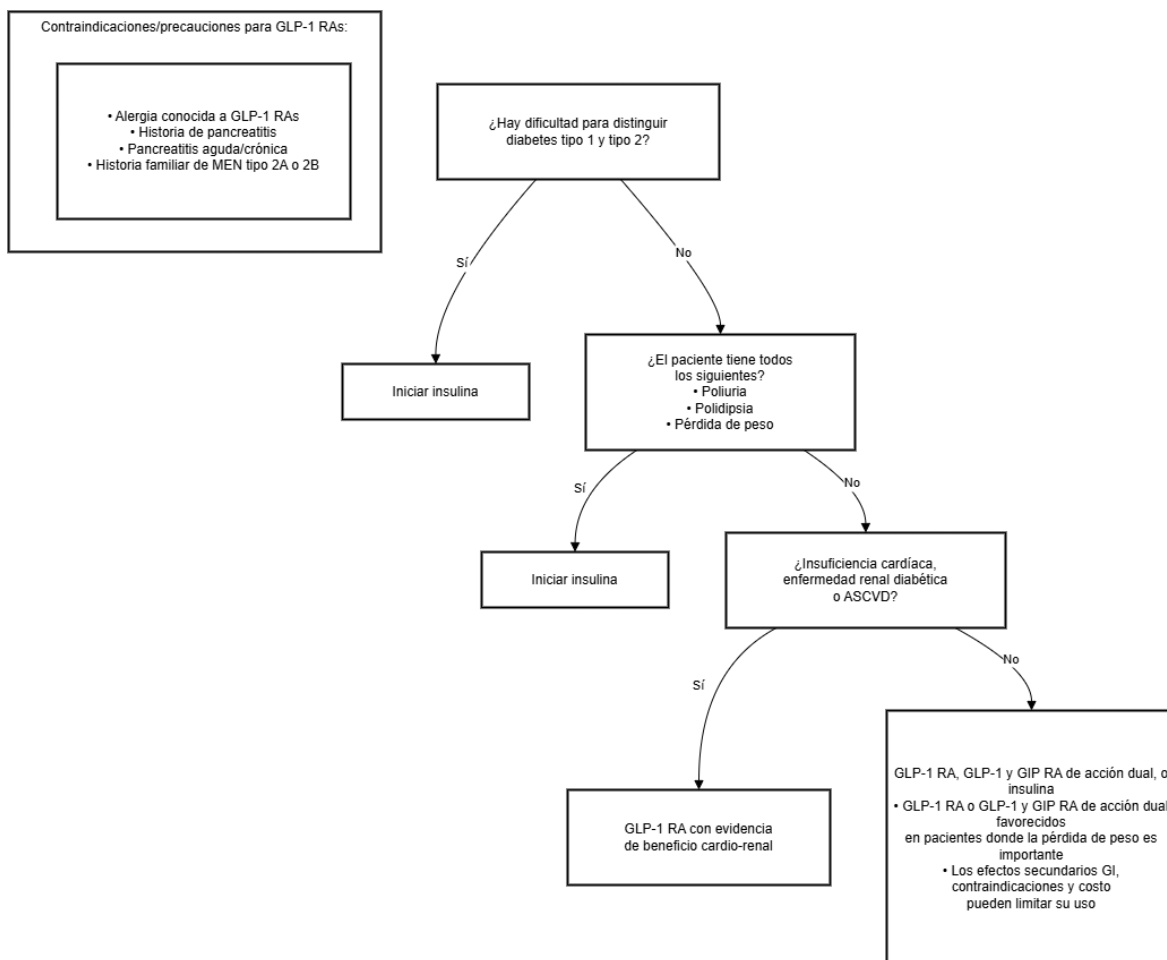
El algoritmo de decisión para la elección de un segundo agente antidiabético en pacientes que toman metformina con A1C>9% y eGFR >15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se resume en la Figura 5.

Finalmente, para el tratamiento de pacientes diabéticos con albuminuria incrementada severamente (excreción de albúmina mayor o igual a 300 mg/día), el sumario sugiere tratar al paciente con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista del receptor de angiotensina. No obstante, además de estas medidas generales el sumario indica que en pacientes albuminúricos, los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética deben ser tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2). Dicha premisa se realizó en base a las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes y los resultados de la revisión sistemática y metanálisis en red de Palmer et al (2021)<sup>32</sup>. Si bien dicha revisión reporta una reducción de la mortalidad por

<sup>32</sup> Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, Tunnicliffe D, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Rossi MC, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque LI, Lloyd AA, Ahmad N, Liu Y, Tiv S,



todas las causas, la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal y la insuficiencia renal con un nivel de evidencia de certeza alta respecto a placebo, al momento de mostrar los resultados con un comparador activo (Tabla 5) se evidenció lo siguiente:



**Figura 5.** Algoritmo de decisión para la elección de un segundo agente antidiabético en pacientes que toman metformina con A1C > 9% y eGFR > 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

A1C: hemoglobina glucosilada (hemoglobina A1C); eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; GLP-1 AR: agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1; MEN: neoplasia endocrina múltiple; ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; GIP: polipéptido insulínico dependiente de la glucosa; GI: gastrointestinal; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa 2; GAD: descarboxilasa del ácido glutámico; IA-2: tirosina fosfatasa 2.

\* La insulina o un GLP-1 AR son los medicamentos de segunda línea sugeridos, ya que han demostrado tener la mejor eficacia glucémica. No se recomienda utilizar un inhibidor de SGLT2 en este contexto, debido a la eficacia glucémica inferior y al potencial de aumento de los síntomas de poliuria.

**Tabla 5.** Desenlaces de un Inhibidor de SGLT2 respecto a un comparador activo.

Desenlace	Vs Sulfonilurea	Vs Insulina basal	Vs Insulina basal bolo
Hemoglobina glicosilada	0.05 (-0.05 – 0.15)	0.14 (0.01 – 0.26)	0.26 (-0.09 – 0.61)
Mortalidad por cualquier causa	0.75 (0.64 – 0.89)	0.76 (0.45 – 1.29)	1.05 (0.25 – 4.45)
Mortalidad cardiovascular	0.84 (0.65 – 1.07)	0.74 (0.35 – 1.58)	0.38 (0.04 – 3.71)

Millard T, Gagliardi L, Kolanu N, Barmanray RD, McMorro R, Raygoza Cortez AK, White H, Chen X, Zhou X, Liu J, Rodríguez AF, González-Colmenero AD, Wang Y, Li L, Sutanto S, Solis RC, Díaz González-Colmenero F, Rodríguez-Gutiérrez R, Walsh M, Guyatt G, Strippoli GFM. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573. Erratum in: *BMJ*. 2022 Jan 18;376:o109. doi: 10.1136/bmj.o109. PMID: 33441402; PMCID: PMC7804890.



Infarto a miocardio no fatal	0.81 (0.64 – 1.03)	0.80 (0.39 – 1.64)	2.52 (0.25 – 25.05)
ACV no fatal	0.92 (0.70 – 1.21)	1.20 (0.55 – 2.64)	1.63 (0.28 – 9.41)
Falla renal	0.87 (0.20 – 3.81)	0.93 (0.16 – 5.21)	-
Hospitalización por falla cardíaca	0.78 (0.62 – 1.00)	0.88 (0.40 – 1.92)	2.22 (0.09 – 54.91)
Hipoglicemia severa	0.15 (0.09 – 0.23)	0.39 (0.25 – 0.60)	0.39 (0.02 – 6.62)
Calidad de vida	-0.11 (-0.57 – 0.35)	-0.03 (-0.35 – 0.30)	0.35 (0.06 – 0.63)
Peso corporal	-3.63 (-4.06 – -3.20)	-3.92 (-4.49 – -3.35)	-2.74 (-4.27 – -1.20)
Cetoacidosis diabética	1.03 (0.30 – 3.52)	NA	NA
Infección genital	6.37 (4.56 – 8.90)	NA	NA
Eventos gastrointestinales severos	1.27 (0.20 – 8.17)	0.37 (0.09 – 1.55)	0.31 (0.01 – 7.38)

**DYNAMED**<sup>33,34</sup>

El sumario no responde a la pregunta de investigación. A diferencia de UpToDate, Dynamed separa inicialmente a los pacientes en dos categorías (Figura 6):

1. Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, falla cardíaca o enfermedad renal, en los cuales, sugiere iniciar tratamiento con un agonista de receptor de GLP1 o un inhibidor de SGLT2 con efecto terapéutico probado.
2. Pacientes con bajo riesgo o sin la presencia de las patologías previas, en los cuales el manejo glicémico consiste en un enfoque de alcanzar los objetivos terapéuticos con tratamiento inicial de metformina.
3. No obstante, el sumario, en su apartado de Medicamentos para reducir la glucosa en pacientes con alto riesgo cardiovascular, indica que de entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular que reciben monoterapia con metformina y que inician agentes antihiper glucémicos de segunda línea, los inhibidores de SGLT2 se asociaron con un menor riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes en comparación con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 y las sulfonilureas, pero no en comparación con los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (Nivel Dynamed 2), dicha premisa se basó en el estudio de cohortes de Khera et al (2024), el estudio LEGEND-T2DM,<sup>35,36</sup> (Large-Scale Evidence Generation and Evaluation Across a Network of Databases for Type 2 Diabetes Mellitus), un estudio multicéntrico comparativo sobre el riesgo cardiovascular en pacientes tratados con diferentes medicamentos para la diabetes tipo 2. El análisis combinó datos de múltiples bases de datos internacionales, y los resultados se reportaron utilizando dos enfoques: el emparejamiento por puntaje de propensión (PS-matching) y la estratificación por puntaje de propensión (PS-stratification).

<sup>33</sup> DynaMed. Glucose-Lowering Medications in Patients at High Cardiovascular Risk. EBSCO Information Services. Accessed 1 de enero de 2025. <https://www.dynamed.com/management/glucose-lowering-medications-in-patients-at-high-cardiovascular-risk-1>

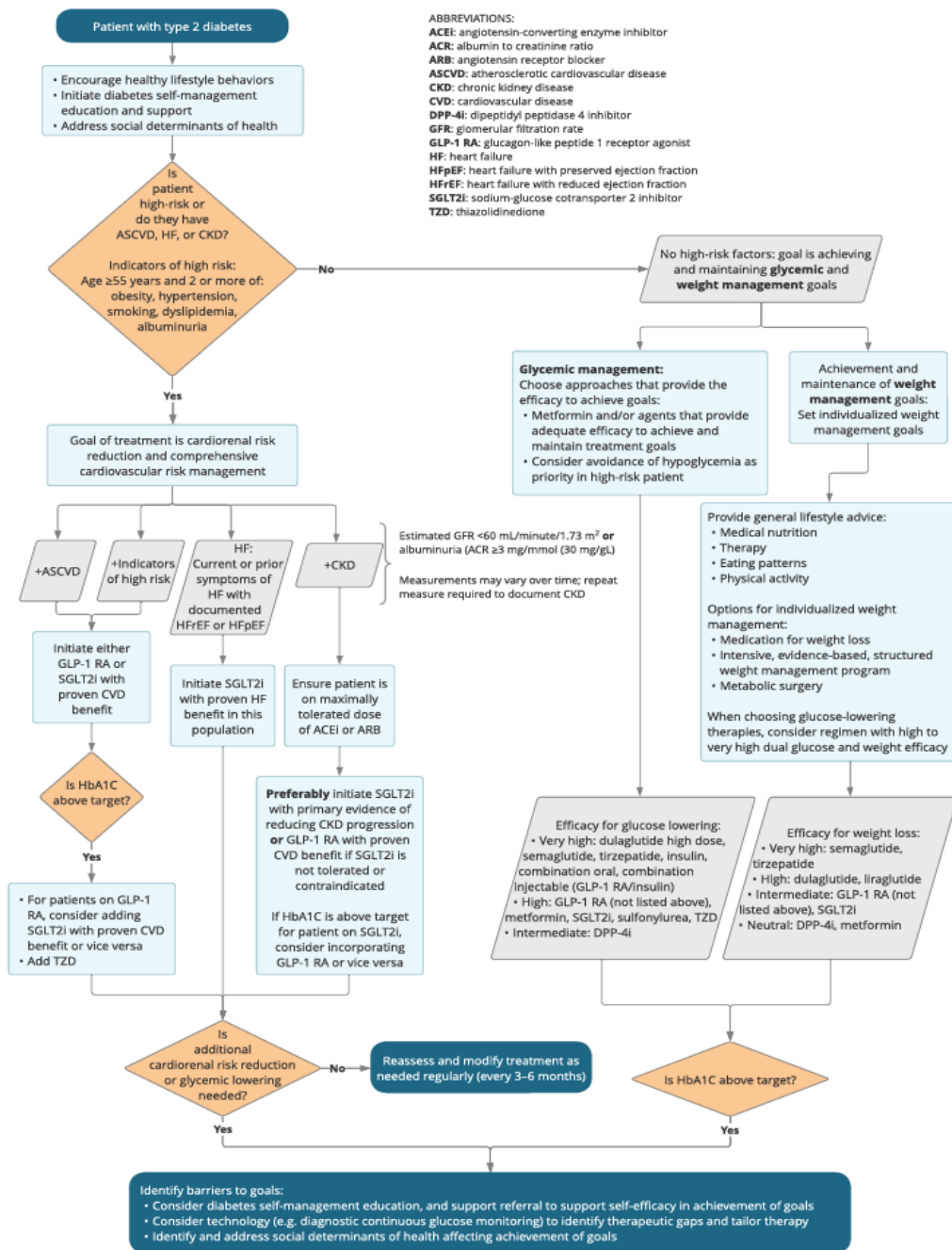
<sup>34</sup> DynaMed. Selection of Glucose-Lowering Medications for Adults With Type 2 Diabetes. EBSCO Information Services. Accessed 1 de enero de 2025. <https://www.dynamed.com/management/selection-of-glucose-lowering-medications-for-adults-with-type-2-diabetes-1>.

<sup>35</sup> Khera R, Aminorroaya A, Dhingra LS, Thangaraj PM, Camargos AP, Bu F, Ding X, Nishimura A, Anand TV, Arshad F, Blacketer C, Chai Y, Chattopadhyay S, Cook M, Dorr DA, Duarte-Salles T, DuVall SL, Falconer T, French TE, Hanchrow EE, Kaur G, Lau WC, Li J, Li K, Liu Y, Lu Y, Man KK, Matheny ME, Mathioudakis N, McLeggon JA, McLemore MF, Minty E, Morales DR, Nagy P, Ostropolets A, Pistillo A, Phan TP, Pratt N, Reyes C, Richter L, Ross J, Ruan E, Seager SL, Simon KR, Viernes B, Yang J, Yin C, You SC, Zhou JJ, Ryan PB, Schuemie MJ, Krumholz HM, Hripcsak G, Suchard MA. Comparative Effectiveness of Second-line Antihyperglycemic Agents for Cardiovascular Outcomes: A Large-scale, Multinational, Federated Analysis of the LEGEND-T2DM Study. medRxiv [Preprint]. 2024 Feb 8;2024.02.05.24302354. doi: 10.1101/2024.02.05.24302354. Update in: J Am Coll Cardiol. 2024 Sep 3;84(10):904-917. doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.069. PMID: 38370787; PMCID: PMC10871374.

<sup>36</sup> Khera R, Aminorroaya A, Dhingra LS, Thangaraj PM, Pedroso Camargos A, Bu F, Ding X, Nishimura A, Anand TV, Arshad F, Blacketer C, Chai Y, Chattopadhyay S, Cook M, Dorr DA, Duarte-Salles T, DuVall SL, Falconer T, French TE, Hanchrow EE, Kaur G, Lau WCY, Li J, Li K, Liu Y, Lu Y, Man KKC, Matheny ME, Mathioudakis N, McLeggon JA, McLemore MF, Minty E, Morales DR, Nagy P, Ostropolets A, Pistillo A, Phan TP, Pratt N, Reyes C, Richter L, Ross J, Ruan E, Seager SL, Simon KR, Viernes B, Yang J, Yin C, You SC, Zhou JJ, Ryan PB, Schuemie MJ, Krumholz HM, Hripcsak G, Suchard MA. Comparative Effectiveness of Second-Line Antihyperglycemic Agents for Cardiovascular Outcomes: A Multinational, Federated Analysis of LEGEND-T2DM. J Am Coll Cardiol. 2024 Sep 3;84(10):904-917. doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.069. PMID: 39197980.



### Use of Glucose-lowering Medications in the Management of Type 2 Diabetes



REFERENCES: Adapted from Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. In: American Diabetes Association. *Standards of Care in Diabetes 2024*. Diabetes Care 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S1-S321  
Version 1.1 | © EBSCO Industries, Inc. All rights reserved.

**Figura 6.** Algoritmo de tratamiento de Pacientes con Diabetes Mellitus

La distribución de los tratamientos de segunda línea mostró que el 16.4% de los pacientes iniciaron inhibidores SGLT2, con un seguimiento medio durante el tratamiento que osciló entre 71 y 322 días. Los inhibidores DPP-4 fueron iniciados por el 27.7% de los pacientes, con un seguimiento medio entre 95 y 695 días. Las sulfonilureas fueron el tratamiento más frecuentemente seleccionado, representando el 47.6% de los casos, con un seguimiento medio entre 100 y 600 días. Los agonistas del receptor GLP-1 fueron prescritos al 8.3% de los pacientes, con un seguimiento medio entre 94 y 116 días.

El estudio definió los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) de dos formas: un compuesto de tres puntos que incluía infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y



muerte, y un compuesto de cuatro puntos que añadía la hospitalización por insuficiencia cardíaca a los anteriores. Para realizar comparaciones entre pares de tratamientos, se utilizaron modelos de puntuación de propensión a gran escala, emulando ensayos clínicos con comparadores activos. El seguimiento total del estudio alcanzó 5.2 millones de pacientes-año y 489 millones de pacientes-días de tiempo en riesgo.

Los resultados revelaron que los inhibidores SGLT2 se asociaron con una reducción significativa en el riesgo del compuesto de tres puntos MACE en comparación con los inhibidores DPP-4 (hazard ratio [HR] 0.89, IC 95% 0.79-1) y las sulfonilureas (HR 0.76, IC 95% 0.65-0.89).

### Limitaciones:

Si bien la cantidad de datos presentados y analizados corresponden a una población de gran tamaño, existe una influencia desproporcionada de una base de datos específica, la base USOC (United States Open Claims), en los resultados globales del análisis.

En el diseño basado en PS-matching, la base de datos USOC reporta una exposición de 112.1 años-paciente (kYr), lo que representa aproximadamente el 88% del total de 127.2 años-paciente de todo el análisis. En comparación, las demás bases de datos contribuyen significativamente menos, con un máximo de 7.1 años-paciente en el caso de la base MDCD. Una situación similar se observa en el diseño basado en PS-stratification, donde la exposición de USOC es de 112.0 años-paciente (de un total de 128.1 años-paciente), manteniendo su contribución dominante. Además, USOC reporta el mayor número de eventos en ambos diseños, con 1,590 eventos en el grupo tratado y 11,428 en el grupo comparador, lo que representa la gran mayoría de los eventos totales del análisis (1,811 tratados y 13,707 comparadores).

Los hazard ratios (HR) reportados reflejan la dominancia de la base de datos USOC en los resultados globales. En el diseño PS-matching, el HR global calibrado fue 0.76 (IC 95%: 0.65–0.89), mientras que el HR específico de USOC fue 0.74 (IC 95%: 0.69–0.80). De forma similar, en el diseño PS-stratification, el HR global calibrado fue de 0.76 (IC 95%: 0.66–0.88), y el HR reportado por USOC fue nuevamente 0.74 (IC 95%: 0.69–0.80). En ambos casos, los HR en la base de datos USOC son prácticamente idénticos a los HR globales, lo que indica que los resultados combinados reflejan principalmente los datos de esta base de datos.

Además, las demás bases de datos presentaron HR más dispersos y con intervalos de confianza más amplios debido posiblemente a su menor tamaño muestral y menor número de eventos. No obstante, en el diseño PS-matching, la base MDCD reportó un HR de 0.45 (IC 95%: 0.06–3.57), mientras que Optum reportó un HR de 1.59 (IC 95%: 0.31–8.16). Esta disparidad indica la variabilidad de los resultados y limita la interpretación de los resultados globales del análisis.

La contribución desproporcionada de USOC tiene varias implicaciones críticas. En primer lugar, los resultados globales del análisis reflejan principalmente los datos de USOC, lo que podría limitar su generalización a poblaciones distintas a las representadas en esta base de datos, presumiblemente enfocada en datos de EE. UU. En segundo lugar, los intervalos de confianza estrechos en los HR globales, como 0.76 (IC 95%: 0.65–0.89) en el diseño PS-matching, podrían estar subestimando la verdadera heterogeneidad entre las bases de datos debido al peso estadístico dominante de USOC.

En conclusión, la dominancia de la población USOC en términos de exposición y eventos genera un sesgo potencial en el análisis del estudio LEGEND-T2DM. Aunque los HR globales reportados son estadísticamente robustos, su interpretación debe considerar esta influencia desproporcionada y la posible heterogeneidad entre las demás bases de datos.



**BMJ Best Practice<sup>37</sup>**

Acorde al resumen, los inhibidores SGLT2 representan una opción terapéutica adicional en el tratamiento de la diabetes tipo 2, particularmente en pacientes con determinados perfiles de riesgo e indica que su implementación debe considerarse en dos escenarios principales: en pacientes con alto riesgo cardiovascular, donde se puede añadir tan pronto se confirme la tolerabilidad a la metformina, y en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, donde debe agregarse al régimen de tratamiento existente.

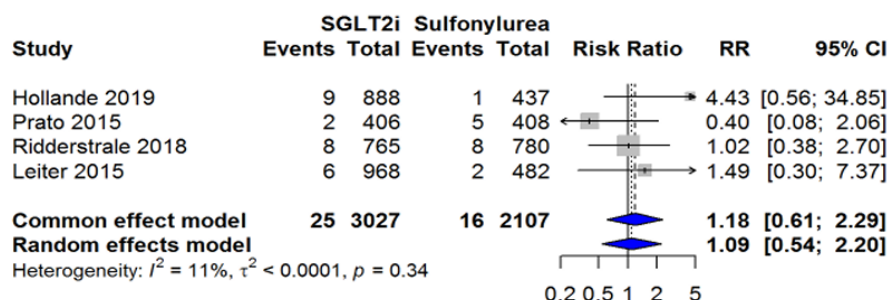
Esta recomendación terapéutica se basa en lo recomendado por las Guías NICE, cual será expuesta posteriormente.

**4.2 Guías de Práctica Clínica****1. Tratamiento farmacológico oral de la diabetes mellitus tipo 2: una actualización de la guía de práctica clínica del Colegio Americano de Médicos (ACP - 2024).<sup>38</sup>**

El ACP recomienda agregar un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT-2) o un agonista del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) a la metformina y modificaciones del estilo de vida en adultos con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado para reducir el riesgo de mortalidad por todas las causas, eventos cardiovasculares adversos importantes, progresión de la enfermedad renal crónica y hospitalización debido a insuficiencia cardíaca congestiva (recomendación sólida; evidencia de alta certeza).

Las recomendaciones brindadas se basaron en el metanálisis de Drake et al (2024)<sup>39</sup>, cual presentó los siguientes resultados respecto a un comparador activo:

- a. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa respecto al uso de iSGLT2 y sulfonilureas en pacientes que recibían metformina o cuidado estándar. Los medicamentos utilizados fueron Ertugliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina y Canagliflozina (Figura 7).
- b. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con uso de metformina. Los medicamentos evaluados fueron Empagliflozina y Canagliflozina (Figura 8).

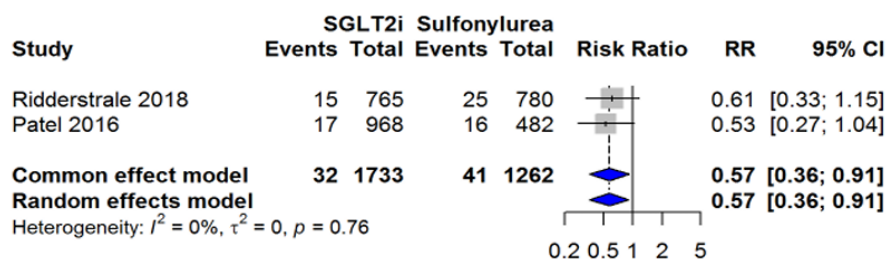


**Figura 7.** Mortalidad por cualquier causa respecto a Sulfonilureas.

<sup>37</sup> Diabetes Tipo 2 en adultos. BMJ Best Practice. Actualizado el 02 Dic, 2021. Accedido el 20 de abril del 2022.

<sup>38</sup> Qaseem A, Obley AJ, Shamlivan T, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med.2024;177:658-666. [Epub 19 April 2024]. doi:10.7326/M23-2788

<sup>39</sup> Drake T, Landsteiner A, Langsetmo L, MacDonald R, Anthony M, Kalinowski C, Ullman K, Billington CJ, Kaka A, Sultan S, Wilt TJ. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2024 May;177(5):618-632. doi: 10.7326/M23-1490. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38639549.



**Figura 8.** Eventos adversos cardiovasculares mayores respecto a Sulfonilureas.

No se presentaron resultados por separado de las evaluaciones de tecnologías a evaluar.

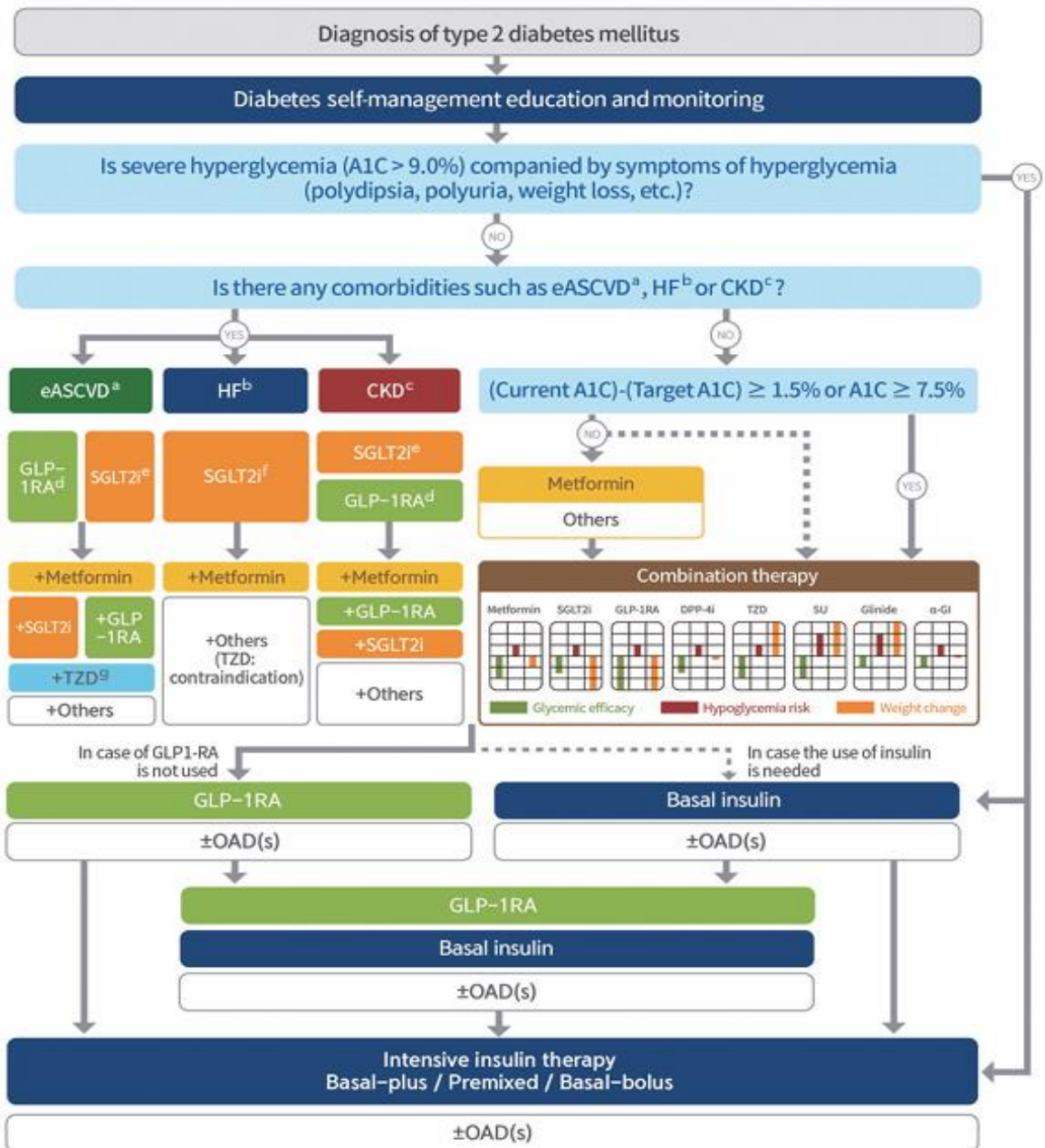
## 2. Pautas de práctica clínica para la diabetes mellitus tipo 2 en Corea (2023)<sup>40</sup>

Al igual que UpToDate, la guía recomienda el uso de terapia antidiabética acorde al nivel de hemoglobina glicosilada que presenta el paciente. Es así como, en caso los pacientes presentasen un valor de hemoglobina glicosilada mayor a 9%, la guía recomienda iniciar tratamiento con insulina, de lo contrario, y en caso ocurra que el paciente presente alguna comorbilidad como enfermedad cardiovascular aterosclerótica, falla cardíaca o enfermedad renal diabética, se recomienda un SGLT2i o un agonista de receptor de GLP1, tal y como se presenta en la Figura 9.

En esta edición, los niveles de evidencia fueron organizados en cuatro categorías distintas en función del diseño de la investigación clave que proporciona la evidencia. Estas categorías fueron: "ensayos controlados aleatorizados (ECA)", que incluyen revisiones sistemáticas y/o metanálisis de dichos ensayos; "estudios controlados no aleatorizados (ENA)"; series de casos que se incluyen en "otros"; y "opiniones de expertos". Además, el grado de recomendación se clasificó como "recomendación general (General)" aplicable a la mayoría de los sujetos, o "recomendación limitada (Limitada)" destinada a subgrupos específicos dentro de la población objetivo.

Para el caso del uso de los iSGLT2, las recomendaciones se realizaron en base a los estudios pivotaes expuestos posteriormente.

<sup>40</sup> Choi JH, Lee KA, Moon JH, Chon S, Kim DJ, Kim HJ, Kim NH, Seo JA, Kim MK, Lim JH, Song Y, Yang YS, Kim JH, Lee YB, Noh J, Hur KY, Park JS, Rhee SY, Kim HJ, Kim HM, Ko JH, Kim NH, Kim CH, Ahn J, Oh TJ, Kim SK, Kim J, Han E, Jin SM, Choi WS, Moon MK. 2023 Clinical Practice Guidelines for Diabetes Mellitus of the Korean Diabetes Association. Diabetes Metab J. 2023 Sep;47(5):575-594. doi: 10.4093/dmj.2023.0282. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37793979; PMCID: PMC1055541.



**Figura 9.** Algoritmo de terapia antihiperglucemiante para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

### 3. Manejo de la diabetes en la enfermedad renal crónica - KDIGO (2024)<sup>41</sup>

Las guías KDIGO en su actualización del año 2024 recomiendan tratar a los pacientes con DM2, ERC y TFGe  $\geq 20$  ml/min por  $1,73 \text{ m}^2$  un SGLT2i (1A).

La guía indica además dentro de sus puntos de práctica lo siguiente:

- El control de la glucemia para pacientes con DM2 y ERC debe incluir terapia de cambios en el estilo de vida, tratamiento de primera línea con metformina y un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i), y terapia farmacológica adicional según sea necesario para el control de la glucemia.

<sup>41</sup> Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.

- Se puede agregar un SGLT2i a otros medicamentos antihiper glucémicos para pacientes cuyos objetivos glucémicos no se alcanzan actualmente o que están alcanzando los objetivos glucémicos pero pueden alcanzar un objetivo más bajo de manera segura (Figura 10).

Dichas recomendaciones se basaron en el metaanálisis publicado por el Grupo de Estudios Renales del Departamento de Salud de la Población de Nuffield; los autores analizaron 13 ensayos que incluyeron a 90413 participantes que utilizaron un iSGLT2 o placebo. Después de excluir a cuatro participantes con un estado de diabetes incierto, analizaron a 90409 participantes (74804 [82,7%] participantes con diabetes [ $>99\%$  con diabetes tipo 2] y 15605 [17,3%] sin diabetes; rango de TFGe inicial medio de 37–85 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>). En comparación con placebo, la asignación a un inhibidor de SGLT2 redujo el riesgo de progresión de la enfermedad renal en un 37% (riesgo relativo [RR] 0,63, IC del 95% 0,58–0,69) con RR similares en pacientes con y sin diabetes. En los cuatro ensayos de enfermedad renal crónica, los RR fueron similares independientemente del diagnóstico renal primario. Los inhibidores de SGLT2 redujeron el riesgo de lesión renal aguda en un 23% (0,77, 0,70–0,84) y el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 23% (0,77, 0,74–0,81), nuevamente con efectos similares en aquellos con y sin diabetes. Los inhibidores de SGLT2 también redujeron el riesgo de muerte cardiovascular (0,86, 0,81–0,92) pero no redujeron significativamente el riesgo de muerte no cardiovascular (0,94, 0,88–1,02).

#### 4. Directrices de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular (2023)<sup>42</sup>

La guía divide a los pacientes según su riesgo cardiovascular en cuatro categorías:

- a. Muy alto riesgo: Pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o daño de órgano diana severo (TOD) o un riesgo mayor o igual a 20% a los 10 años utilizando el SCORE2-Diabetes.
- b. Alto riesgo: Pacientes con DM2 que no cumplen los criterios para Muy alto riesgo y que presentan un riesgo entre 10 a menos de 20% utilizando el SCORE2-Diabetes.
- c. Moderado riesgo: Pacientes con DM2 que no cumplen los criterios para Muy alto riesgo y que presentan un riesgo entre 5 a menos de 10% utilizando el SCORE2-Diabetes

El daño de órgano diana severo se define como una TFG estimada  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> independientemente de la albuminuria; o una TFG estimada de 45 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y microalbuminuria (UACR 30 a 300 mg/g; estadio A2); o proteinuria (UACR  $>300$  mg/g; estadio A3); o presencia de enfermedad microvascular en al menos tres sitios diferentes.

<sup>42</sup> Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: Eur Heart J. 2023 Dec 21;44(48):5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774. Erratum in: Eur Heart J. 2024 Feb 16;45(7):518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857. PMID: 37622663.

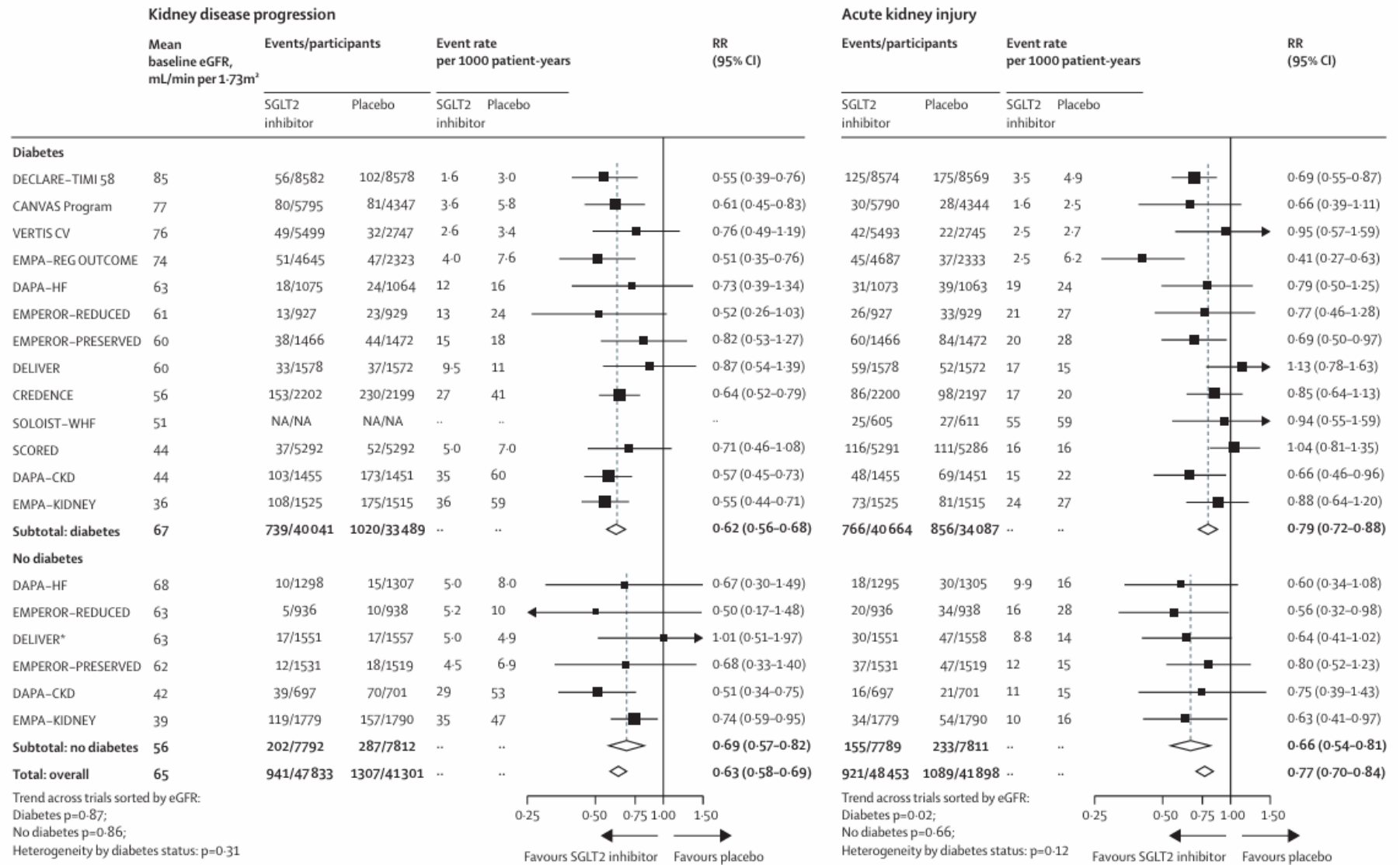


Figura 10. Efecto de los iSGLT2 en la Progresión de la enfermedad renal y Lesión renal aguda.



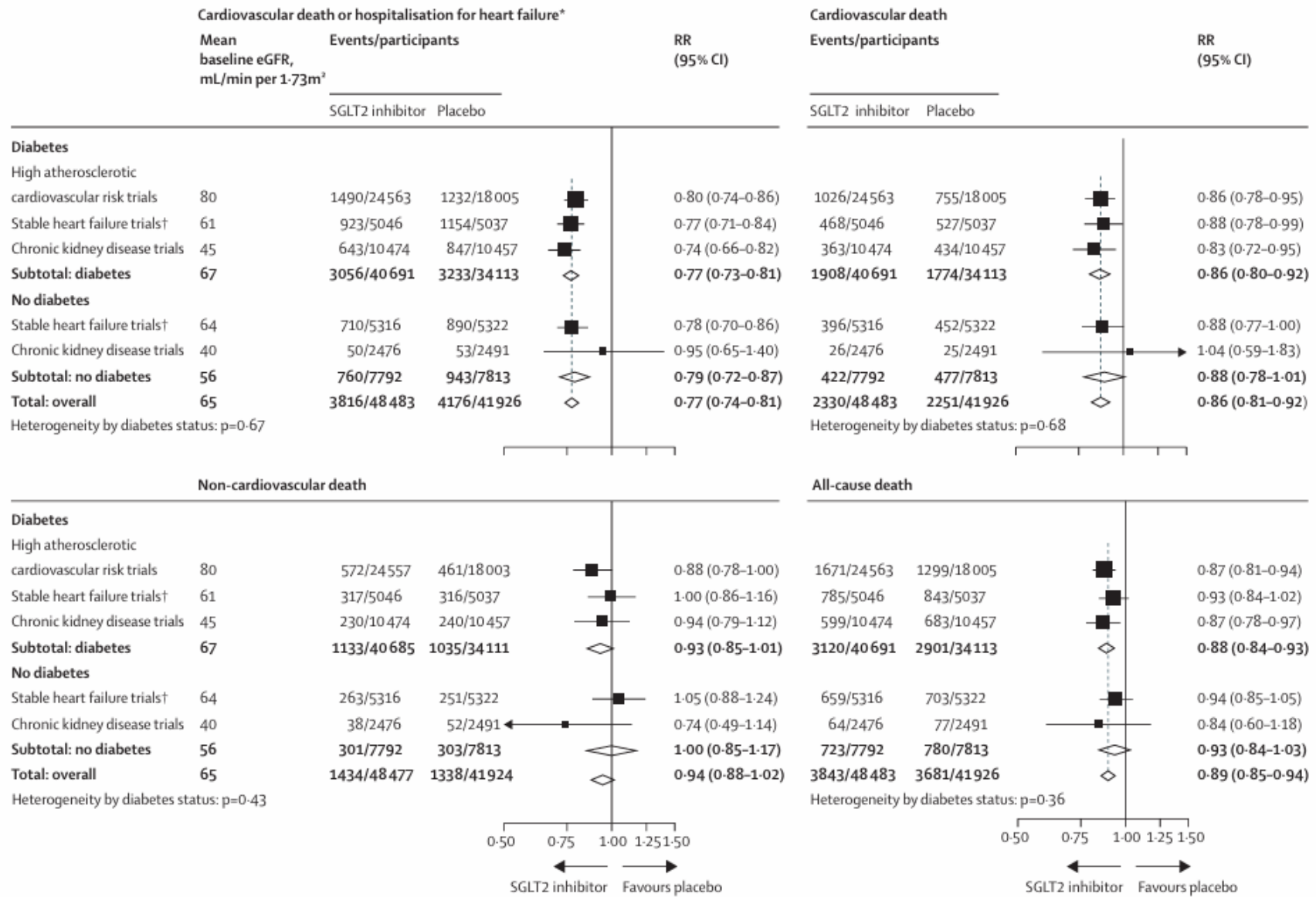


Figura 11. Efecto de los iSGLT2 en Eventos Cardiovasculares.

Las recomendaciones de la Guía son:

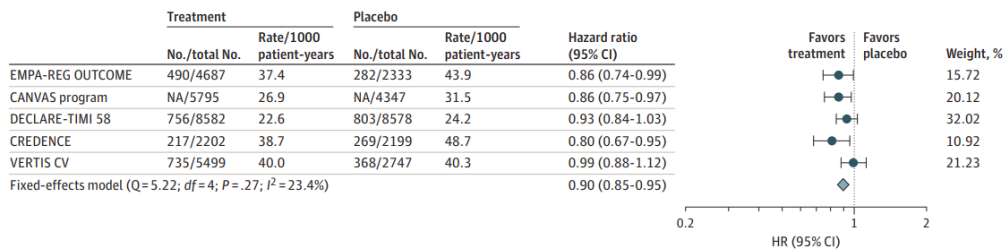
- Se recomiendan los inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina) en todos los pacientes con HFrEF y DM2 para reducir el riesgo de hospitalización por falla cardíaca y muerte CV (Recomendación I A)
- Se recomienda un inhibidor de SGLT2 (canagliflozina, empagliflozina o dapagliflozina) en pacientes con DM2 y ERC con una TFG estimada  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para reducir el riesgo de ECV e insuficiencia renal.
- Se recomiendan los inhibidores de SGLT2 con beneficio CV demostrado en pacientes con diabetes tipo 2 y ECVA para reducir los eventos CV, independientemente de la HbA1c inicial o objetivo e independientemente de la medicación concomitante para reducir la glucosa.
- En pacientes con diabetes tipo 2 sin ECVA o TOD grave pero con un riesgo de ECV calculado a 10 años  $\geq 10$  %, se puede considerar el tratamiento con un inhibidor de SGLT2 o un AR GLP-1 para reducir el riesgo de ECV.

Estas recomendaciones se basaron en el metaanálisis de McGuire del 2021<sup>43</sup>, el consenso de expertos del Colegio Americano de Cardiología y los Estándares de cuidado de la Asociación Americana de Diabetes.

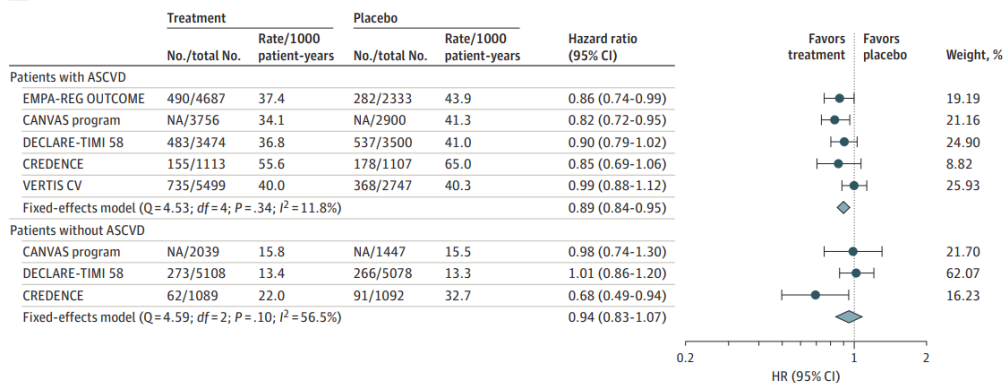
El metaanálisis mencionado incluyó un total de 6 ensayos respecto a Placebo y encontró lo siguiente:

- Respecto a Placebo y en población usuaria de algún agente hipoglucemiante, el uso de iSGLT2 se asoció con una reducción de riesgo de presencia de eventos adversos cardiovasculares. Dicha reducción, no obstante, solo se evidenció en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (Figura 12).

**A** Overall MACEs



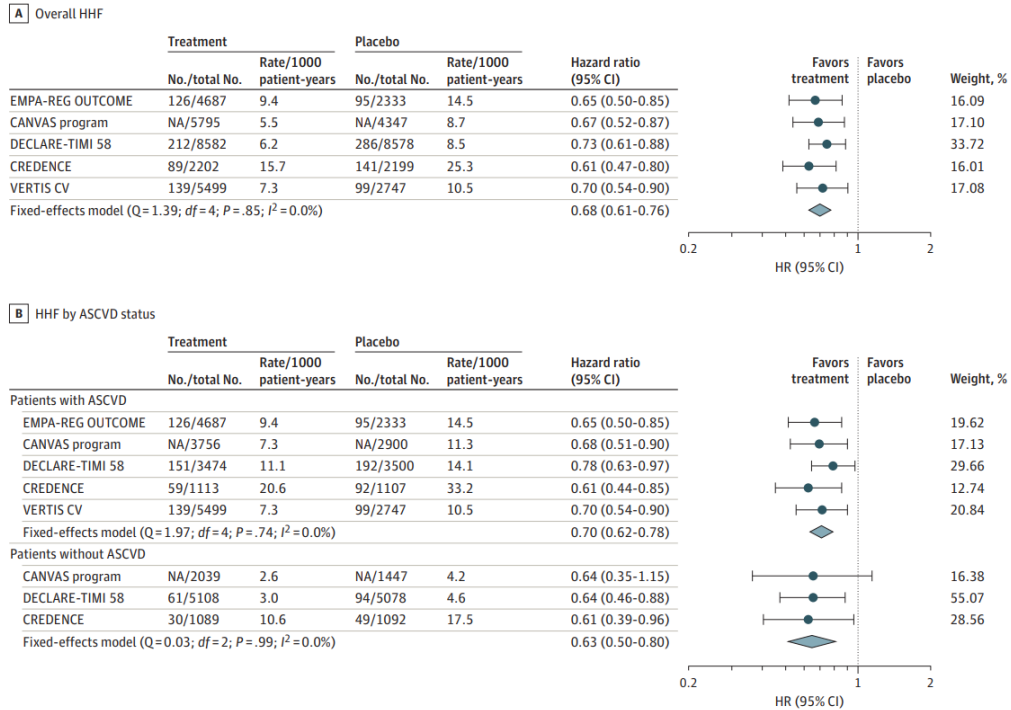
**B** MACEs by ASCVD status



**Figura 12.** Efecto de los iSGLT2 en los Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores.

<sup>43</sup> McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2021 Feb 1;6(2):148-158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511. PMID: 33031522; PMCID: PMC7542529.

b. Respecto a Placebo y en población usuaria de algún agente hipoglucemiante, el uso de iSGLT2 se asoció con una reducción de riesgo de Hospitalizaciones por Falla Cardíaca. Dicha reducción se evidenció tanto en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida como en aquellos sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (Figura 13).



**Figura 13.** Efecto de los iSGLT2 en Hospitalización por Falla Cardíaca.

## 5. Diabetes Tipo 2 en adultos: Guía de manejo del Instituto Nacional para la salud y la excelencia en la atención (NICE, 2022)<sup>44</sup>

Las evaluaciones tecnológicas de NICE para los inhibidores de SGLT2 recomiendan el uso de estos medicamentos solo en poblaciones específicas y en determinadas circunstancias. La actualización de 2022 de esta guía analizó la evidencia clínica y de rentabilidad de los inhibidores de SGLT2 en personas con enfermedades cardiovasculares o con alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La guía recomienda inhibidores de SGLT2 en una población más amplia que las evaluaciones de tecnología que se publicaron antes de febrero de 2022.

Basado en la evaluación del riesgo cardiovascular para la persona con diabetes tipo 2, la guía indica lo siguiente:

- Si el paciente tiene falla cardíaca crónica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, ofrezca un inhibidor de SGLT2 con beneficio cardiovascular comprobado además de la metformina.
- Si tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, considere un inhibidor de SGLT2 con beneficio cardiovascular comprobado además de la metformina.
- Al iniciar un adulto con diabetes tipo 2 en terapia dual con metformina y un inhibidor de SGLT2 como terapia de primera línea, introduzca los medicamentos secuencialmente, comenzando con metformina y verificando la tolerabilidad. Inicie el inhibidor de SGLT2 tan pronto como se confirme la tolerabilidad de la metformina.

<sup>44</sup> NICE. Type 2 diabetes in adults: management NICE. 2022

Para el tratamiento farmacológico de primera línea en adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no se tolera, la guía indica:

- Si tienen insuficiencia cardíaca crónica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, ofrezca un inhibidor de SGLT2 con beneficio cardiovascular comprobado.
- Si tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, considere un inhibidor de SGLT2 con beneficio cardiovascular comprobado.

La guía indica que, aunque dapagliflozina destacó por su costo-efectividad en ciertos escenarios y su reducción de hipoglucemia severa, la evidencia global no diferenció claramente entre los SGLT2 en cuanto a beneficios cardiovasculares. Por ello, se recomienda la clase como un todo, con énfasis en empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina por su respaldo más sólido. Para pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, se considera una opción en combinación con metformina, priorizando la introducción secuencial de los fármacos para minimizar efectos adversos. Los estudios bajo los cuales se realizó dicha recomendación se describen posteriormente.

## 6. Enfermedad cardiovascular y gestión de riesgos: estándares de atención médica en diabetes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2025)<sup>45</sup>

Entre las personas con diabetes tipo 2 que tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o enfermedad renal establecida, se recomienda un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1 RA) con un beneficio demostrado en la enfermedad cardiovascular como parte de los planes de tratamiento integrales de reducción del riesgo cardiovascular y/o reducción de la glucosa.

Dicha recomendación se sustentó en tres metanálisis, el estudio de Palmer et al (2021), Zelniker et al (2019) y McGuire et al (2021).

## 5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.

### CANADA (2024)<sup>46</sup>

La decisión del cambio de recomendaciones brindadas en el 2015, se sustentó en el metaanálisis de Shi et al (2023).<sup>47</sup>

El comité recomendó que los inhibidores de SGLT2 deben tener prioridad sobre las sulfonilureas y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) en adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 después de un control inadecuado con metformina o una contraindicación o intolerancia a la metformina.

Respecto a los resultados contra un comparador activo en pacientes con riesgo o enfermedad cardiovascular establecida, el metaanálisis indicó:

<sup>45</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S144–S174

<sup>46</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. Streamlined Drug Class Review March 7, 2024. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/>

<sup>47</sup> Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, Marx N, Brosius FC 3rd, Mustafa RA, Agarwal A, Zou X, Mao Y, Asadollahifar A, Chowdhury SR, Zhai C, Gupta S, Gao Y, Lima JP, Numata K, Qiao Z, Fan Q, Yang Q, Jin Y, Ge L, Yang Q, Zhu H, Yang F, Chen Z, Lu X, He S, Chen X, Lyu X, An X, Chen Y, Hao Q, Standl E, Siemieniuk R, Agoritsas T, Tian H, Li S. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2023 Apr 6;381:e074068. doi: 10.1136/bmj-2022-074068. PMID: 37024129; PMCID: PMC10077111.

- Los inhibidores de SGLT2 ofrecen beneficios en la reducción de mortalidad por todas las causas respecto a Sulfonilureas [0.80; IC95% 0.69 a 0.93; a favor de iSGLT2; calidad moderada].
- Los inhibidores de SGLT2 no ofrecen beneficios en la reducción de mortalidad por todas las causas [1.24; IC95% 0.91 a 1.70; calidad muy baja respecto a insulina basal y 0.90; IC95% 0.21 a 3.76; calidad muy baja respecto a Insulina Basal-Bolo]
- Las sulfonilureas se asocian con un mayor riesgo de hipoglucemia severa [0.17; IC95% 0.13 a 0.24; a favor de iSGLT2; calidad moderada] y aumento de peso [-3.76; IC95% -4.07 a -3.45; a favor de iSGLT2; calidad moderada].
- En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, las insulinas basales se asocian con un mayor riesgo de hipoglucemia severa y aumento de peso [2.66; IC95% 1.97 a 3.58; calidad moderada respecto a insulina basal y 5.50; IC95% 1.18 a 25.70; calidad moderada respecto a Insulina Basal-Bolo].

### FRANCIA(2024)<sup>48</sup>

En base a la revisión de 18 estudios, la Alta Autoridad de Francia, indica que en terapia dual con metformina, en pacientes con riesgo cardiovascular moderado y alto, se recomienda (grado AE) procurar la menor iatrogenia (evitar la hipoglucemia y los factores de aumento de peso), por lo cual recomienda integrar por orden de preferencia y según el perfil del paciente (en particular número y tipo de factores de riesgo):

- 1) un iSGLT2 o un aGLP1 por sus beneficios cardio y nefroprotectores, o su impacto en el peso,
- 2) un iDPP4, la opción más sencilla para la práctica clínica,
- 3) o incluso una sulfonamida hipoglucemiante,
- 4) o repaglinida si la ingesta de alimentos es irregular, vigilando los niveles de azúcar en sangre capilar,
- 5) un inhibidor de las alfa 1 glucosidasas intestinales.

### ARGENTINA (2024)<sup>49</sup>

El instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria indicó que:

- Existe evidencia de alta calidad que 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.
- Existe evidencia de moderada calidad que 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.
- Existe evidencia de moderada calidad que 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.
- Existe evidencia de moderada calidad que 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

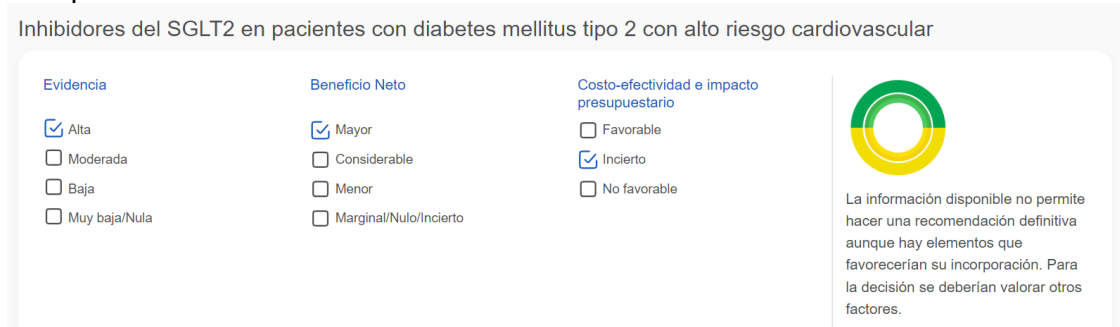
<sup>48</sup> Haute Autorité de santé. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Disponible en: <https://www.has-sante.fr/>

<sup>49</sup> Latorraca, M; Garcia Marti, 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

tratamientos reducirían levemente la hemoglobina glicosilada en comparación con sulfonilureas, tiazolidinedionas y algunas drogas del grupo de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4.

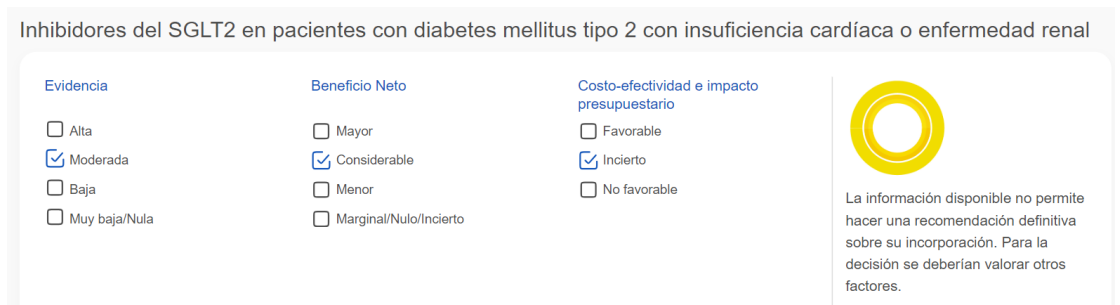
- Los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 presentan un discreto aumento de infecciones urinarias y genitales. La canaglozina aumenta también el riesgo de fracturas y amputaciones y genera un probable aumento en eventos adversos renales.
- Las guías de práctica clínica relevadas mencionan 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 inhibidor del cotransportador sodio/glucosa 2, que van desde beneficios restringidos hasta no restringidos

Dado lo mencionado previamente, el Instituto determinó que en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, la información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación.



**Figura 14.** Decisión de uso de iSGLT2

Por otro lado, dado lo mencionado previamente, el Instituto determinó que en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal, la información disponible no permite hacer una recomendación definitiva para su incorporación.



**Figura 15.** Decisión de uso de iSGLT2

## 6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD



## 6.1 Revisiones Sistemáticas

Se presentan los resultados de las revisiones sistemáticas Cochrane en pacientes con riesgo cardiovascular y enfermedad renal que evaluaron como grupo farmacológico a los SGLT2.

La revisión Cochrane realizada por Kanie et al (2021)<sup>50</sup> identificó un total de 4826 estudios, de los cuales 153 fueron identificados de otras fuentes. Se excluyeron estudios por no incluir al menos un 80% de participantes con enfermedad cardiovascular (CVD), siete registros por duración insuficiente del estudio (<24 semanas) y cinco por diseño de estudio o intervención inapropiada. Tras eliminar estudios que no cumplieron los criterios, quedaron 31 estudios (287 registros) en la síntesis cualitativa y 20 estudios (256 registros) en el meta-análisis cuantitativo.

En cuanto a los estudios con inhibidores de SGLT2, se incluyeron 14 estudios que evaluaron canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y sotagliflozina. Ocho estudios incluyeron participantes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y cuatro estudios con insuficiencia cardíaca (HF). En 12 estudios, todos los participantes tenían diabetes, mientras que en dos (McMurray 2019; Packer 2020) solo una parte de los participantes tenían diabetes. Estos estudios contribuyeron significativamente al análisis sobre el efecto de los inhibidores SGLT2 en resultados cardiovasculares.

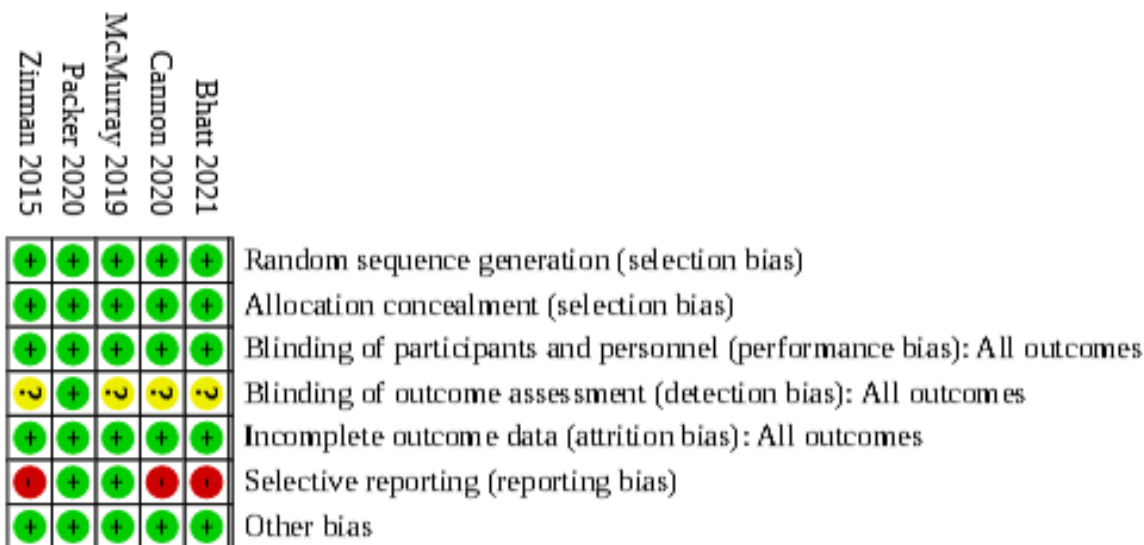
La evaluación del riesgo de sesgo en los estudios de Bhatt 2021, Cannon 2020, McMurray 2019, Packer 2020 y Zinman 2015 muestra un patrón mixto de calidad metodológica (Figura 16). Por un lado, todos los estudios demuestran bajo riesgo de sesgo (indicado con círculos verdes) en los aspectos fundamentales del diseño: generación de secuencia aleatoria, ocultación de la asignación y cegamiento de participantes y personal.

Sin embargo, se identifican limitaciones importantes en otras áreas. Cuatro de los cinco estudios (Bhatt 2021, Cannon 2020, McMurray 2019 y Zinman 2015) presentan un riesgo incierto de sesgo de detección (indicado con signo de interrogación), lo que sugiere posibles deficiencias o falta de claridad en el cegamiento durante la evaluación de resultados. Esta limitación podría afectar la objetividad en la medición de los desenlaces, especialmente en aquellos que son subjetivos.

Además, de esos estudios, tres (Bhatt 2021, Cannon 2020 y Zinman 2015) muestran un alto riesgo de sesgo de reporte (indicado con círculos rojos), lo que sugiere posibles problemas en la selección y presentación de los resultados, como la omisión de desenlaces preespecificados o modificaciones no justificadas en los datos publicados.

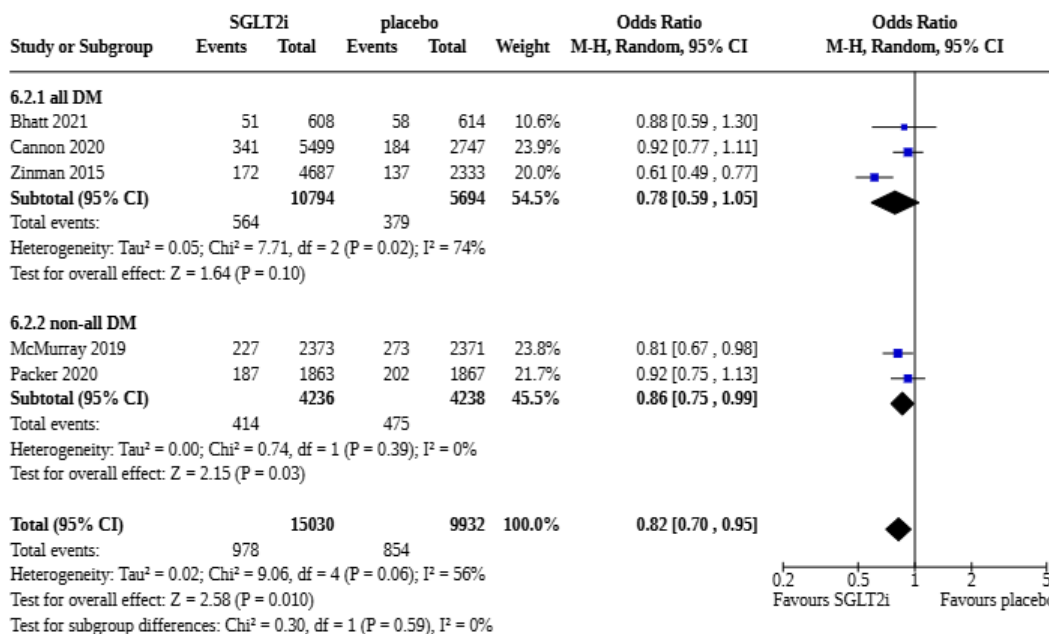
<sup>50</sup> Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, Yoneoka D, Nishikawa Y, Tam WWS, Morze J, Rynkiewicz A, Xin Y, Wu O, Providencia R, Kwong JS. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 25;10(10):CD013650. doi: 10.1002/14651858.CD013650.pub2. PMID: 34693515; PMCID: PMC8812344.



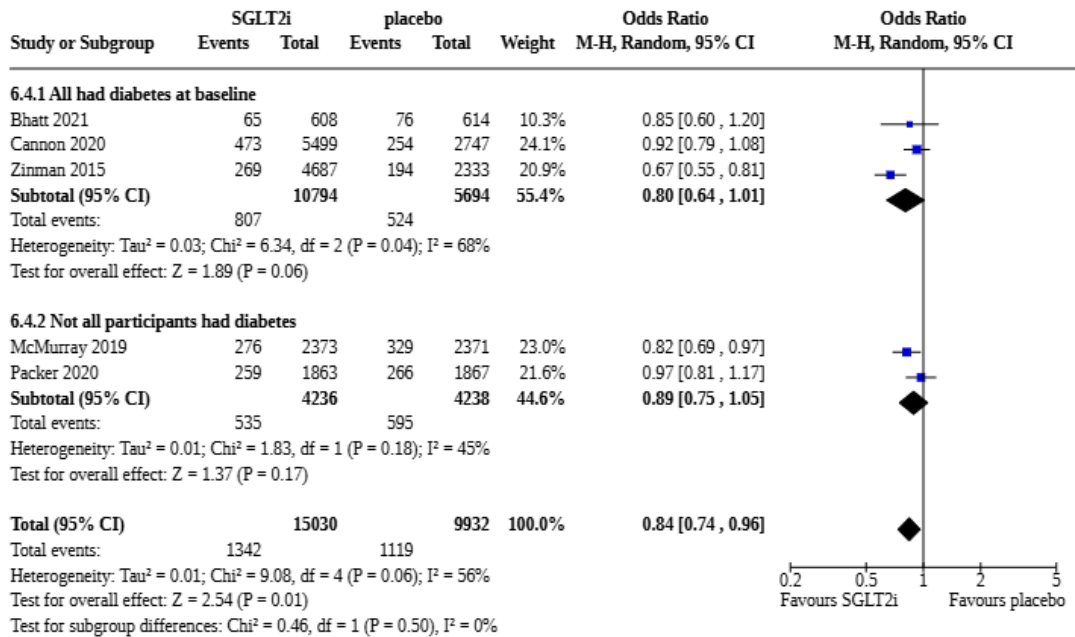


**Figura 16.** Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los autores de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

Los resultados presentados en las figuras 17 y 18 indican que en población diabética con enfermedad cardiovascular, el uso de SGLT2 no aporta beneficio alguno en los desenlaces de mortalidad por cualquier causa o mortalidad cardiovascular.



**Figura 17.** Mortalidad cardiovascular acorde a las comorbilidades de fondo en pacientes con enfermedad cardiovascular.



**Figura 18.** Mortalidad por cualquier causa acorde a las comorbilidades de fondo en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, en pacientes con enfermedad renal y diabetes, la revisión sistemática Cochrane realizada por Natale et al (2024), en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica encontró diferencia estadísticamente significativa en la reducción de mortalidad por cualquier causa y nivel de Hospitalización por Falla cardiaca en pacientes con algún grado de enfermedad renal.

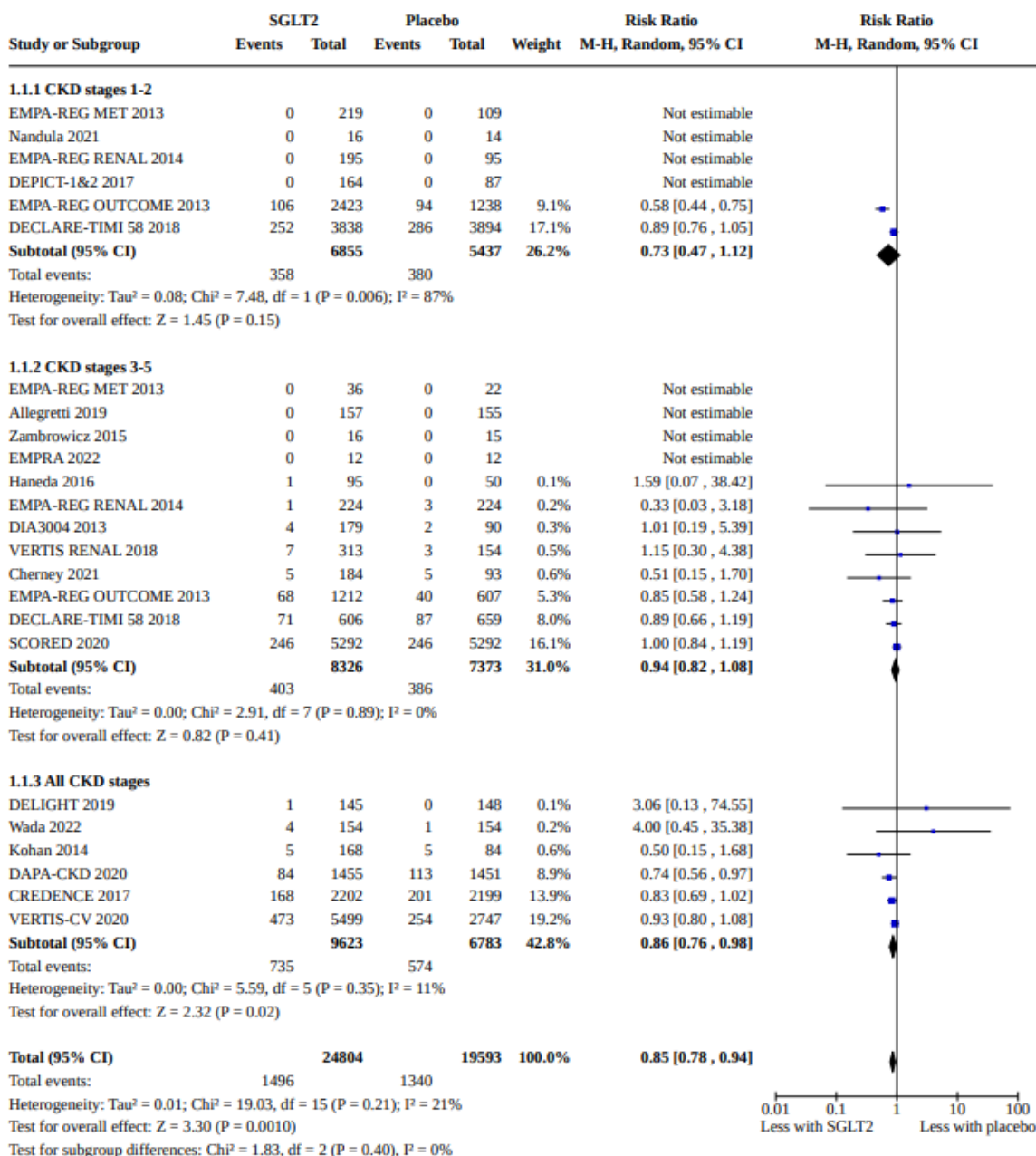


Figura 19. Mortalidad por cualquier causa.



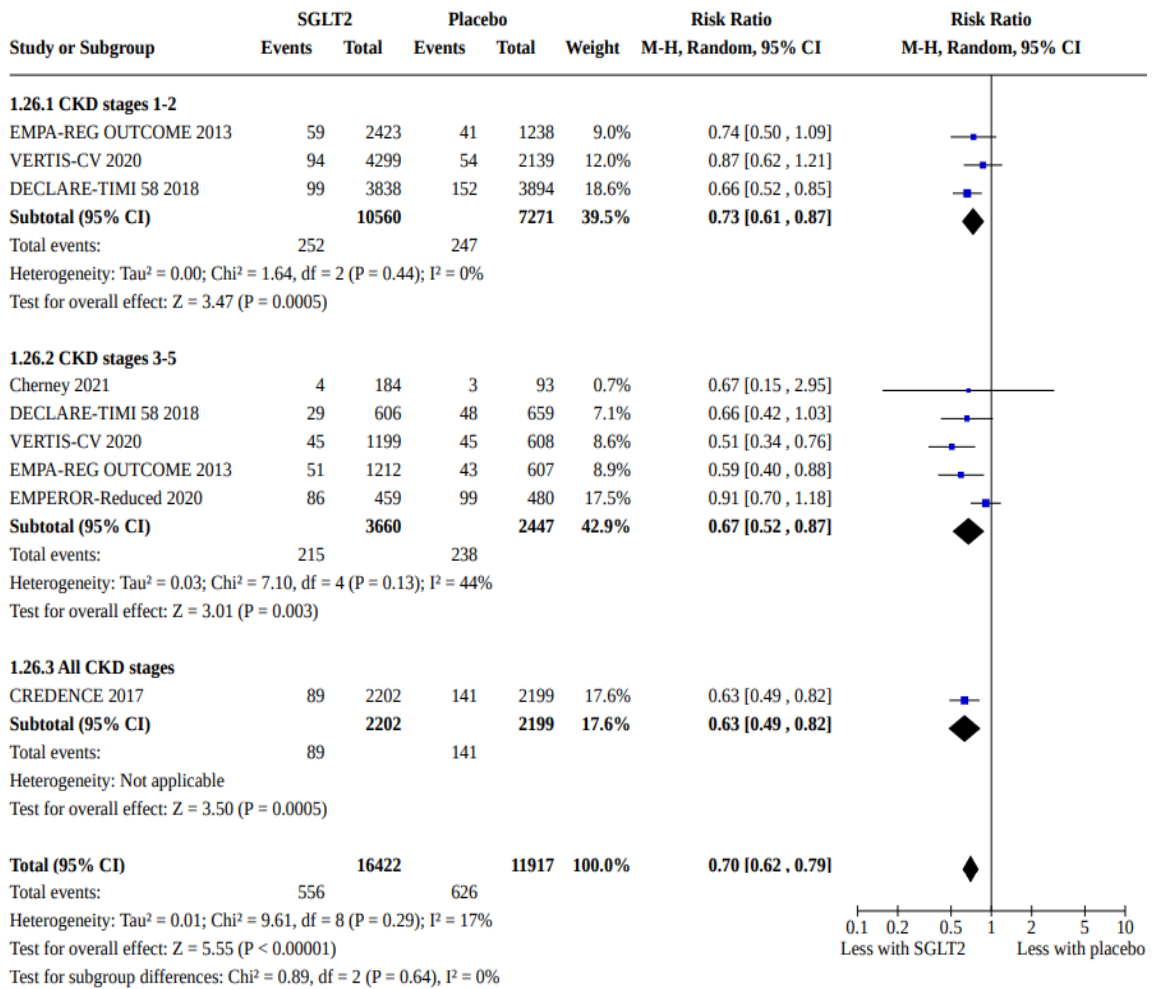


Figura 20. Hospitalización por Falla Cardíaca





## 6.2 Ensayos Clínicos Controlados

Los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia desde el punto de vista de eventos cardiovasculares de los inhibidores del receptor SGLT2 en diabetes mellitus asociada a enfermedad cardiovascular se resumen en las Tablas 11 y 12. Los medicamentos no fueron comparados con una combinación de comparador activa (uso de una segunda línea de tratamiento), sino contra placebo. De los medicamentos evaluados, Dapagliflozina (DAPA-HF, DECLARE-TIMI 58) no demostró diferencias estadísticas significativas en los resultados fuertes de muerte cardiovascular o eventos adversos cardiovasculares mayores en la población diabética con falla cardíaca y con factores de riesgo o con enfermedad aterosclerótica. Por otro lado, respecto al medicamento empagliflozina (EMPEROR REDUCED, EMPA-REG OUTCOME), no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los resultados fuertes de muerte por todas las causas o muerte cardiovascular en pacientes con falla cardíaca, sin embargo, se encontró diferencia estadísticamente significativa para 3-point MACE (resultado compuesto de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, HR: 0.86 IC 05%, 0.74 - 0.99), no obstante, al momento de evaluar estos resultados en el estudio de Fitchett y col (2019)<sup>51</sup>, esta diferencia solo se mantuvo en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular estimado más bajo y no en pacientes con riesgo intermedio, alto o muy alto, en los cuales la diferencia estadística fue no significativa.

<sup>51</sup> Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019 Mar 12;139(11):1384-1395.





**Tabla 6.** Características de los estudios generales incluidos en las GPC que evaluaron pacientes diabéticos con o sin enfermedad cardiovascular.

ESTUDIO	DAPA-HF	EMPEROR-REDUCED	DECLARE-TIMI 58	EMPA-REG OUTCOME
<b>AUTOR Y AÑO</b>	McMurray et al. 2019 / Docherty et al 2020 (Sub) /Neuen 2020	Packer et al. 2020 /Anker et al 2020 (Sub) / Neuen 2020	Wiviott et al. 2019 / Neuen 2020	Zinman et al. 2015 /Neuen 2020
<b>GUIA</b>	EUROPEA, ADA	ADA	KDIGO, ADA, EUROPEA	KDIGO, EUROPEA, ADA
<b>NÚMERO DE TRIAL - SPONSOR</b>	NCT03036124 - AstraZeneca	NCT03057977- Boehringer Ingelheim and Eli Lilly	NCT01730534 - AstraZeneca	NCT01131676 - Boehringer Ingelheim
<b>INTERVENCIÓN</b>	Dapagliflozina 10 mg	Empagliflozina 10 mg	Dapagliflozina 10 mg	Empagliflozina 10 a 25 mg
<b>EDAD (MEDIA ± DS)</b>	I: 66.2 ± 11.0 vs C: 66.5 ± 10.8	I: 67.2±10.8 vs C: 66.5±11.2	I: 63.9 ± 11.0 vs C: 64.0 ± 6.8	I: 63.1 ± 8.6 vs C: 63.2 ± 8.8
<b>Nº PACIENTES TOTAL</b>	I: 2373 vs C: 2371	I: 1863 vs C: 1867	I: 8582 vs C: 8578	I: 4687 vs C: 2333
<b>TFGE</b>	63.4±19.4  <b>TFG&lt;60 [n(%)]</b> I: 962/2372 vs C: 964/2371	Criterio: No amerita <b>Media TFGe:</b> I: 61.8±21.7vs C: 62.2±21.5 <b>TFG&lt;60:</b> I: 893 vs C: 906 <b>TFG≥60:</b> I: 969 vs C: 960	Criterio: TFGe ≥ 60mL/min/1,73m2 <b>Media TFGe =</b> 85.2mL/min/1,73m2 <b>TFG&lt;60:</b> I: 606 vs C: 659 <b>TFG≥60 y &lt;90:</b> I: 3838 vs C: 3894 <b>TFG≥90:</b> I: 4137 vs C: 4024	Criterio: TFGe ≥ 30mL/min/1,73m2 <b>Media TFGe =</b> I: 74.2 ± 21.6 vs C: 73.8 ± 21.1 <b>TFG&lt;60:</b> I: 1212 vs C: 607 <b>TFG≥60 y &lt;90:</b> I: 2425 vs C: 1238 <b>TFG≥90:</b> I: 1050 vs C: 488
<b>OTROS ANTIHIPERGLICEMIANTES:</b>				
<b>BIGUANIDA</b>	I: 504 (50.8) vs C: 512 (51.7)	I: 444 (47.9) vs C: 418 (45.0)	I: 7020 (81.8) vs C: 7048 (82.2)	I: 3459 (73.8) vs C: 1734 (74.3)
<b>SULFONILUREA</b>	I: 228 (23.0) vs C: 210 (21.2)	I: 211 (22.8) vs C: 191 (20.6)	I: 3615 (42.1) vs C: 3707 (43.2)	I: 2014 (43) vs C: 992 (42.5)
<b>INHIBIDOR DE DPP-4</b>	I: 161 (16.2) vs C: 149 (15.1)	I: 132 (14.2) vs C: 120 (12.9)	I: 1418 (16.5) vs C: 1470 (17.1)	I: 529 (11.3) vs C: 267 (11.4)
<b>AGONISTA GLP1R</b>	I: 11 (1.1) vs C: 10 (1.0)	I: 13 (1.4) vs C: 6 (0.6)	I: 397 (4.6) vs C: 353 (4.1)	I: 126 (2.7) vs C: 70 (3.0)
<b>INSULINA</b>	I: 274 (27.6) vs C: 266 (26.9)	I: 224 (24.2) vs C: 248 (26.7)	I: 3567 (41.6) vs C: 3446 (40.2)	I: 2252 (48.0) vs C: 1135 (48.6)
<b>DESENLACE EVALUADO</b>	El resultado primario fue un compuesto de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares. Un episodio de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fue una hospitalización no planificada o una visita urgente que resultó en una terapia intravenosa para la insuficiencia cardíaca.	El resultado primario fue un compuesto de muerte cardiovascular adjudicada u hospitalización por falla cardíaca (tiempo transcurrido hasta el primer evento). El primer resultado secundario fue la ocurrencia de todas las hospitalizaciones adjudicadas por insuficiencia cardíaca, incluidos los eventos iniciales y recurrentes. El segundo resultado secundario fue la tasa de disminución de la TFG estimada durante el tratamiento doble ciego.	El resultado de seguridad primario fue MACE (definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico). Los dos resultados principales de eficacia fueron MACE y una combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca.	El resultado primario fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal (excluyendo infarto de miocardio silencioso) o accidente cerebrovascular no fatal. El resultado secundario clave fue una combinación del resultado primario más la hospitalización por angina inestable



**Tabla 7. Características de los estudios de Dapagliflozina y Empagliflozina**

ESTUDIO	DAPA-HF	EMPEROR-REDUCED	DECLARE-TIMI 58	EMPA-REG OUTCOME
<b>HISTORIA DE ECV/FC</b>	Fracción de eyección $\leq$ 40% y NYHA II, III o IV. NT-proBNP $\geq$ 600 pg/mL (o $\geq$ 400 pg si habían sido hospitalizados por falla cardíaca dentro de los 12 meses anteriores. Los pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular en la electrocardiografía inicial debían tener un nivel de NT-proBNP $\geq$ 900 pg/mL, independientemente de su historial de hospitalización por insuficiencia cardíaca.	Fracción de eyección $\leq$ 40% y NYHA II, III o IV. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamientos adecuados para la insuficiencia cardíaca.	Los pacientes elegibles tenían <b>múltiples factores de riesgo de ASCVD (edad <math>\geq</math> 55 varones, <math>\geq</math> 60 mujeres sumado a: dislipidemia, hipertensión o uso de tabaco)</b> o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (definida como enfermedad cardíaca isquémica clínicamente evidente, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica).	Todos los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida: infarto al miocardio, angina o ACV mayor a 2 meses previos al enrolamiento, evidencia de enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial coronaria oclusiva
<b>HISTORIA DE DM</b>	2139 pacientes con DM [I: 1075 vs C: 1064] I: 993 (41.8) vs C: 990 (41.8) (con DM) I: 82 vs C: 74 (con nuevo Diag. DM)	1856 pacientes con DM [I: 927 vs C: 929]	Todos los pacientes tenían diabetes tipo 2 o un nivel de Hemoglobina glicosilada de al menos 6,5%	Todos los pacientes tenían diabetes ( $\geq$ 7,0 % y no más del 10,0 %.)
<b>HBA1C% (MEDIA)</b>	<b>EN POBLACIÓN DM: 7.4<math>\pm</math>1.5</b> <b>EN POBLACIÓN DM +METFORMIN: 7.5<math>\pm</math>1.7</b>	<b>EN POBLACIÓN DM: 7.4<math>\pm</math>1.6</b> <b>USO DE METFORMINA: 47.9% (I) vs 45%(C)</b>	<b>8.3</b> <b>USO DE METFORMINA: 81.8% (I) vs 82.2% (C)</b>	<b>8.07 <math>\pm</math> 0.85</b> <b>USO DE METFORMINA: 73.8% (I) vs 74.3% (C)</b>
<b>RESULTADOS</b>				
<b>MUERTE POR TODAS LAS CAUSAS</b>	<b>EN POBLACIÓN CON HF (n=4744):</b> I: 7.9/100py vs C: 9.5/100py, <b>HR: 0.83 (0.71–0.97)</b>  <b>EN POBLACIÓN CON HF + DIABETES (n=2139):</b> I: 9.1/100py vs C: 11.7/100py, <b>HR: 0.78 (0.63–0.97)</b>	<b>EN POBLACIÓN CON HF (n=3730):</b> I: 10.1/100py vs C: 10.7/100py, <b>HR: 0.92 (0.77 - 1.10)</b>	<b>EN POBLACIÓN ASCVD Y EN RIESGO DE ASCVD + DIABÉTICA (n=17160):</b> I: 15.1/100py vs C: 16.4/100py, <b>HR: 0.93 (0.82-1.04)</b>  <b>EN POBLACIÓN EN RIESGO + DIABÉTICA (n=10186):</b> I: 230/5108 vs C: 243/5078, <b>HR: 0.94 (0.78–1.12)</b>  <b>EN POBLACIÓN ASCVD + DIABÉTICA (n=6974):</b> I: 299/3474 vs C: 327/3500, <b>HR: 0.92 (0.79–1.08)</b>	<b>NO APLICA – TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b>  <b>NO APLICA – TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b>  <b>EN POBLACIÓN ASCVD + DIABÉTICA (n=7020):</b> I: 19.4/100py vs C: 28.6/100py, <b>HR: 0.68 (0.57-0.82)</b>



Tabla 7. Características de los estudios de Dapagliflozina y Empagliflozina

ESTUDIO	DAPA-HF	EMPEROR-REDUCED	DECLARE-TIMI 58	EMPA-REG OUTCOME
	EN POBLACIÓN CON HF + DIABÉTICA + METFORMINA (n=1020): I: 6.8/100py vs C: 11/100py, HR: <b>0.61 (0.43–0.87)</b>		EN POBLACIÓN ASCVD Y EN RIESGO DE ASCVD + DIABÉTICA + METFORMINA (n=14068): HR: <b>0.93 (0.81–1.07)</b>	EN POBLACIÓN ASCVD + DIABÉTICA + METFORMINA (n=5193): HR: <b>0.78 (0.61–0.98)</b>
EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES: MACE	NO APLICA – DESENLACE NO SE UTILIZA EN POBLACIÓN CON FALLA CARDÍACA	NO APLICA – DESENLACE NO SE UTILIZA EN POBLACIÓN CON FALLA CARDÍACA	EN POBLACIÓN ASCVD Y EN RIESGO DE ASCVD + DIABÉTICA (n=17160): I: 8,8 % vs C: 9,4 %, HR 0,93; IC del 95 %, 0,84 a 1,03; P = 0,17  EN POBLACIÓN EN RIESGO + DIABÉTICA (n=10186): I: <b>5,3 % vs C: 5,2 %, HR 1,01 (0,86 - 1,20)</b>  EN POBLACIÓN ASCVD + DIABÉTICA (n=6974): I: <b>13,9% vs C: 15,3%; HR 0,90 (0,79 - 1,02)</b>  EN POBLACIÓN ASCVD Y EN RIESGO DE ASCVD + DIABÉTICA + METFORMINA (n=14068): HR <b>0.96 (0.85-1.07)</b>	NO APLICA – TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR  NO APLICA – TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR  EN POBLACIÓN ASCVD + DIABETICA (n=7020): I: 37.4/100py vs C: 43.9/100py, HR: <b>0.86 (0.74 - 0.99)</b>  EN POBLACIÓN ASCVD + DIABÉTICA + METFORMINA (n=5193): HR: <b>0.92 (0.77–1.10)</b>
MUERTE CARDIOVASCULAR	EN POBLACIÓN CON HF (n=4744): I: 6.5/100py vs C: 7.9/100py, HR: <b>0.82 (0.69–0.98)</b>  EN POBLACIÓN CON HF + DIABETES (n=2139): I: 7.7/100py vs C: 9.7/100py, HR: <b>0.79 (0.63–1.01)</b>	EN POBLACIÓN HF (n=3730): I: 7.55/100py vs C: 8.13/100py, HR: <b>0.92 (0.75 - 1.12)</b>  EN POBLACIÓN CON HF + DIABETES (n=1856): I: 8.42/100py vs C: 9.06/100py, HR: <b>0.92 (0.71 - 1.20)</b>	EN POBLACIÓN ASCVD Y EN RIESGO DE ASCVD (n=17160): I: 245 (2.9%) vs C: 249 (2.9%), HR: <b>0.98 (0.82-1.17)</b>  EN POBLACIÓN EN RIESGO (n=10186): I: 92/5108 vs C: 86/5078, HR: <b>1.06 (0.79–1.42)</b>  EN POBLACIÓN ASCV (n=6974): I: 153/3474 vs C: 163/3500, HR: <b>0.94 (0.76–1.18)</b>	NO APLICA – TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR  NO APLICA – TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR  EN POBLACIÓN ASCVD (n=7020): I: 12.4/100py vs C: 20.2/100py, HR: <b>0.62 (0.49-0.77)</b>



**Tabla 7. Características de los estudios de Dapagliflozina y Empagliflozina**

ESTUDIO	DAPA-HF	EMPEROR-REDUCED	DECLARE-TIMI 58	EMPA-REG OUTCOME
	EN POBLACIÓN CON HF + DIABÉTICA + METFORMINA (n=1020): HR: 0.65 (0.45–0.95)		EN POBLACIÓN ASCVD Y EN RIESGO DE ASCVD + DIABÉTICA + METFORMINA (n=14068): HR: <b>1.01 (0.81, 1.24)</b>	EN POBLACIÓN ASCVD + DIABÉTICA + METFORMINA (n=5193): I: 118/3459 vs C: 84/1734, HR: <b>0.71 (0.54, 0.94)</b>
HOSPITALIZACIÓN POR FALLA CARDÍACA	EN POBLACIÓN CON HF (n=4744): I: 6.9/100py vs C: 9.8/100py, HR: <b>0.70 (0.59–0.83)</b>  EN POBLACIÓN CON HF + DIABETES (n=2139): I: 9.3/100py vs C: 12.2/100py, HR: <b>0.76 (0.61–0.95)</b>  EN POBLACIÓN CON HF + DIABÉTICA + METFORMINA (n=1020): I: 7.5/100py vs C: 10.7/100py, HR: <b>0.70 (0.49–0.99)</b>	EN POBLACIÓN CON HF (n=3730): I: 10.75/100py vs C: 15.55/100py, HR: <b>0.69 (0.59 - 0.81)</b>  EN POBLACIÓN CON HF + DIABETES (n=1856): I: 12.36/100py vs C: 18.62/100py, HR: <b>0.67 (0.54 - 0.83)</b>	EN POBLACIÓN ASCVD Y EN RIESGO DE ASCVD (n=17160): I: 212 (2.5%) vs C: 286 (3.3%), HR: <b>0.73 (0.61–0.88)</b>  EN POBLACIÓN EN RIESGO (n=10186): I: 61/5108 vs C: 94/5078, HR: <b>0.64 (0.46–0.88)</b>  EN POBLACIÓN ASCV (n=6974): I: 151/3474 vs C: 192/3500, HR: <b>0.78 (0.63–0.97)</b>  EN POBLACIÓN ASCVD Y EN RIESGO DE ASCVD + DIABÉTICA + METFORMINA (n=14068): HR: <b>0.67 (0.54–0.83)</b>	NO APLICA – TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR  NO APLICA – TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR  EN POBLACIÓN ASCVD (n=7020): I: 9.4/100py vs C: 14.5/100py, HR: <b>0.65 (0.50-0.85)</b>  EN POBLACIÓN ASCVD + DIABÉTICA + METFORMINA (n=5193): HR: <b>0.68 (0.49–0.95)</b>
OUTCOME COMPUESTO 1: HFC + MCV	EN POBLACIÓN CON HF (n=4744): I: 16.3/100py vs C: 21.6/100py, HR: <b>0.75 (0.65–0.88)</b>  EN POBLACIÓN CON HF + DIABÉTICA (n=2139): I: 21/100py vs C: 27.3/100py, HR: <b>0.77 (0.63–0.94)</b>	EN POBLACIÓN CON HF (n=3730): I: 15.77/100py vs C: 21/100py, HR: <b>0.75 (0.65 - 0.86)</b>  EN POBLACIÓN CON HF + DIABÉTICA (n=1856): I: 17.66/100py vs C: 24.55/100py, HR: <b>0.72 (0.60 - 0.87)</b>	EN POBLACIÓN ASCVD Y EN RIESGO DE ASCVD (n=17160): I: 12.2/100py vs C: 14.7/100py, HR: <b>0.83 (0.73–0.95)</b>  EN POBLACIÓN EN RIESGO (n=10186): I: 145/5108 vs C: 171/5078, HR: <b>0.84 (0.67–1.04)</b>  EN POBLACIÓN ASCV (n=6974): I: 272/3474 vs C: 325/3500, HR: <b>0.83 (0.71–0.98)</b>	NO APLICA – TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR  NO APLICA – TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR  EN POBLACIÓN ASCVD (n=7020): NO REPORTADO



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES  
"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"

**Tabla 7. Características de los estudios de Dapagliflozina y Empagliflozina**

ESTUDIO	DAPA-HF	EMPEROR-REDUCED	DECLARE-TIMI 58	EMPA-REG OUTCOME
	EN POBLACIÓN CON HF + DIABÉTICA + METFORMINA (n=1020): I: 16.4/100py vs C: 24/100py, HR: 0.68 (0.50–0.92)		EN POBLACIÓN ASCVD Y EN RIESGO DE ASCVD + DIABÉTICA + METFORMINA (n=14068): HR: 0.81 (0.69–0.94)	EN POBLACIÓN ASCVD + DIABÉTICA + METFORMINA (n=5193): HR: 0.71 (0.57–0.90)
EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA O MUERTE RENAL	NO APLICA	NO APLICA	0.48 (0.38-0.61)	0.68 (0.58-0.79)

\* I = Grupo de intervención, C= grupo control.



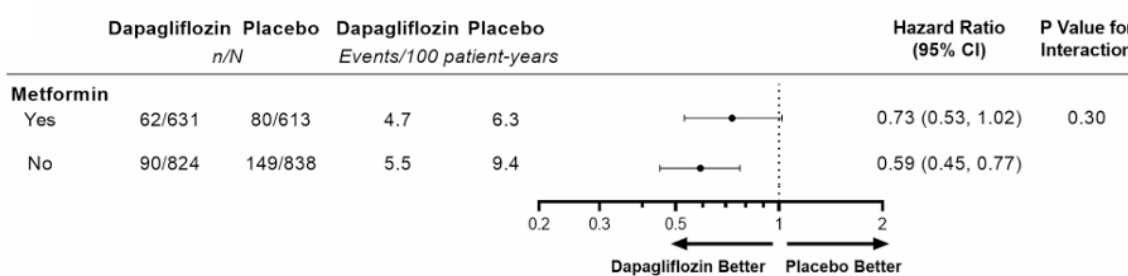
El estudio DAPA-CKD<sup>52,53</sup> fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina (10 mg diarios) frente a placebo en pacientes adultos con tasas estimadas de filtración glomerular (eGFR) entre 25 y 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y una relación albúmina-creatinina urinaria de 200 a 5000. Se realizó en 386 centros de 21 países entre febrero de 2017 y junio de 2020, bajo la supervisión de un comité ejecutivo compuesto por académicos y representantes del patrocinador (AstraZeneca).

Los participantes, con o sin diabetes tipo 2, debían recibir una dosis estable de un inhibidor de la ECA o ARB durante al menos cuatro semanas previas al cribado, salvo casos documentados de intolerancia a estos medicamentos. Se excluyeron personas con diabetes tipo 1, enfermedad renal poliquística, lupus, vasculitis asociada a ANCA o que hubieran recibido inmunoterapia para enfermedad renal en los últimos seis meses. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir dapagliflozina o placebo, con estratificación basada en la presencia de diabetes y el nivel basal de albúmina-creatinina urinaria ( $\leq 1000$  o  $> 1000$ ). La asignación se realizó mediante un sistema de respuesta interactiva, garantizando el cegamiento de los investigadores, participantes y personal del ensayo. Se realizaron visitas presenciales a las semanas 2, 8 y en intervalos de 4 meses en las cuales se registraron signos vitales, muestras de sangre y orina, y datos sobre posibles eventos adversos y adherencia al tratamiento. Dapagliflozina o placebo se suspendió en caso de embarazo o cetoacidosis diabética.

El desenlace primario compuesto incluyó la reducción de  $\geq 50\%$  del eGFR, enfermedad renal terminal (ERT) (diálisis, trasplante o eGFR  $< 15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o muerte por causas renales o cardiovasculares, analizado como tiempo hasta el evento.

El análisis primario de eficacia se realizó en la población por intención de tratar utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por los factores de estratificación. Para los cambios en el eGFR, se utilizó un modelo mixto de medidas repetidas ajustado por valores basales y asignación de tratamiento. Las tasas de eventos adversos se analizaron en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

Si bien el estudio encontró resultados favorables en la población evaluada, cuando se realizó el análisis en pacientes diabéticos con uso de metformina, el uso de Dapagliflozina no aportaba mayor beneficio que placebo en el desenlace primario (Figura 21).



**Figura 21.** Desenlace primario por el tipo inicial de medicamento antidiabético.

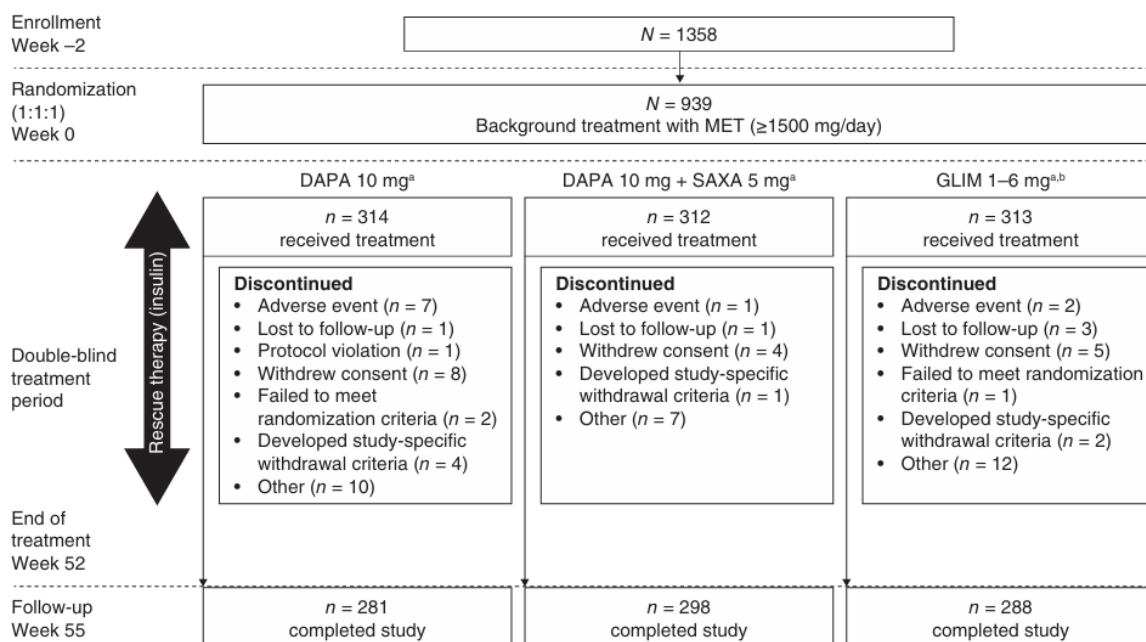
<sup>52</sup> Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.

<sup>53</sup> Beernink JM, Persson F, Jongs N, Laverman GD, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Efficacy of Dapagliflozin by Baseline Diabetes Medications: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Study. *Diabetes Care.* 2023 Mar 1;46(3):602-607. doi: 10.2337/dc22-1514. PMID: 36662635; PMCID: PMC10020024.

Los estudios presentados previamente, si bien son aquellos en los que se fundamentan las guías de práctica clínica, no llegan a responder la pregunta de investigación motivo de esta evaluación de tecnología sanitaria. Bajo ese contexto, se encontraron otros dos estudios que respondieron la pregunta de investigación:

El estudio DapaZu (NCT02471404)<sup>54</sup> fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de fase III, multicéntrico, realizado en 194 centros en Alemania, República Checa, Hungría, Polonia y Eslovaquia diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de regímenes basados en dapagliflozina frente a glimepirida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) tratados con metformina en dosis estable ( $\geq 1500$  mg/día) durante al menos 8 semanas previas al estudio. Se incluyeron hombres y mujeres de 18 a  $<75$  años con un índice de masa corporal (IMC)  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup>, hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 7.5% y 10.5%, glucosa plasmática en ayunas  $\leq 270$  mg/dL ( $\leq 15$  mmol/L) y niveles de péptido C  $\geq 1.0$  ng/mL. Se excluyeron pacientes con eventos cardiovasculares recientes, insuficiencia renal significativa (depuración de creatinina  $<60$  mL/min), hipertensión descontrolada (PAS  $\geq 180$  mmHg o PAD  $\geq 110$  mmHg) o insuficiencia cardíaca grave (clase NYHA III-IV).

Los pacientes fueron asignados al azar (1:1:1) a tres grupos de tratamiento: dapagliflozina 10 mg/día, dapagliflozina 10 mg/día combinada con saxagliptina 5 mg/día, o glimepirida (0-6 mg/día, ajustada según la glucosa en ayunas). Los tratamientos fueron administrados oralmente y los ajustes de glimepirida se realizaron para alcanzar una glucosa en ayunas objetivo ( $\sim 110$  mg/dL), simulando la práctica clínica real (Figura 22). Se permitió la introducción de insulina basal como tratamiento de rescate cuando los niveles glucémicos superaron umbrales predefinidos durante distintas etapas del estudio.



**Figura 22.** Diseño del estudio y disposición de pacientes.

El criterio principal de eficacia fue el cambio absoluto en HbA1c desde el inicio hasta las 52 semanas. Los criterios secundarios incluyeron el porcentaje de pacientes con HbA1c  $<7.0\%$ , los cambios en peso corporal, circunferencia de cintura y glucosa plasmática en ayunas, además del tiempo hasta la necesidad de tratamiento de rescate y la incidencia de

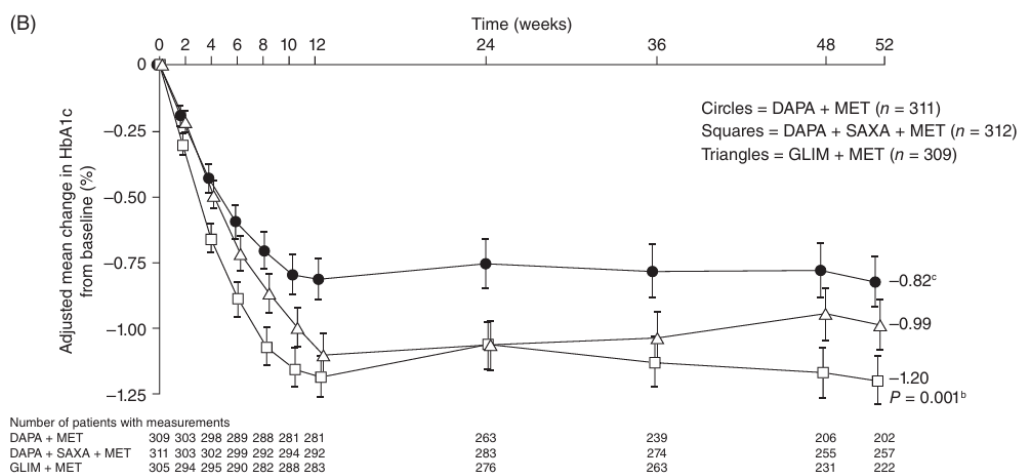
<sup>54</sup> Müller-Wieland D, Kellerer M, Cypryk K, Skripova D, Rohwedder K, Johnsson E, Garcia-Sanchez R, Kurlyandskaya R, Sjöström CD, Jacob S, Seufert J, Dronamraju N, Csomós K. Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Nov;20(11):2598-2607. doi: 10.1111/dom.13437. Epub 2018 Jul 16. PMID: 29947099; PMCID: PMC6220756.

hipoglucemia confirmada. La seguridad se evaluó mediante eventos adversos, resultados de exámenes físicos, electrocardiogramas y pruebas de laboratorio.

El análisis estadístico se realizó utilizando un modelo de medidas repetidas (MMRM) ajustado para covariables relevantes. La no inferioridad en la reducción de HbA1c se evaluó con un margen preestablecido de 0.3%. Los análisis secundarios siguieron un enfoque jerárquico para controlar errores tipo I, mientras que los resultados de seguridad fueron descriptivos. El estudio incluyó aproximadamente 930 pacientes, lo que otorgó un 95% de potencia para demostrar la no inferioridad en la reducción de HbA1c. Este diseño riguroso buscó evaluar de manera robusta la eficacia glucémica y la seguridad de los tratamientos, reflejando condiciones clínicas reales.

El estudio, realizado entre septiembre de 2015 y marzo de 2017, incluyó a 1358 pacientes, de los cuales 939 fueron aleatorizados y 867 (92.3%) completaron el estudio. Las principales causas de discontinuación fueron el retiro por decisión del paciente (1.8%), eventos adversos (1.1%) y cumplimiento de criterios de retiro específicos del estudio (0.7%). Las características iniciales de los pacientes fueron similares entre los grupos: la mayoría eran caucásicos (98.9%), hombres (63.9%), con una edad promedio de 58.4 años, un índice de masa corporal (IMC) promedio de 32.9 kg/m<sup>2</sup> y una duración media de diabetes tipo 2 de 7 años. Más de la mitad de los participantes (56.4%) utilizaban metformina en dosis de 2000-2500 mg/día. Los resultados encontrados a las 52 semanas fueron:

- El cambio promedio ajustado en HbA1c de -0.82% para dapagliflozina, y -0.99% para glibeprida [DM 0.16%, IC95% 0.03 a 0.30]. Los análisis de no inferioridad mostraron que dapagliflozina no fue inferior a glibeprida en términos de reducción de HbA1c (bajo un margen preespecificado de 0.3%, Figura 23).



**Figura 23.** Cambio medio ajustado de Hemoglobina Glicosilada desde el inicio a lo largo del tiempo.

- El número de pacientes que alcanzó valores de hemoglobina glicosilada menores al 7% fue menor en el grupo de Dapagliflozina [OR=0.50 (0.34,0.71), p<0.001 para población estudiada y OR=0.56, (0.39,0.81) p=0.002 para pacientes que no desarrollaron hipoglicemia confirmada].
- Se presentaron 13 (4.2%) casos de hipoglicemia (glicemia menor o igual a 50 mg/dL), en el grupo de glibeprida más metformina respecto a cero casos en el grupo de Dapagliflozina.
- Se observó una disminución de peso corporal desde el inicio hasta la semana 52 en los grupos tratados con dapagliflozina, y un incremento en el grupo de glibeprida.
- La circunferencia de cintura y la presión arterial sistólica también disminuyeron en mayor medida en los grupos de Dapagliflozina respecto a glibeprida.



El siguiente estudio es el estudio EMPA-REG H2H-SU,<sup>55</sup> un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento activo, diseñado con un esquema de grupos paralelos. Se llevó a cabo durante 104 semanas, con una extensión doble ciega de otras 104 semanas, alcanzando un total de 208 semanas. Los análisis intermedios, definidos previamente en el protocolo, evaluaron los resultados primarios y secundarios clave en las semanas 52 y 104, mientras que los resultados en la semana 208 fueron de carácter exploratorio. Para alcanzar una potencia estadística  $\geq 95\%$  y demostrar la no inferioridad de los tratamientos basados en un margen preestablecido de 0.3%, se calcularon 698 participantes por grupo, asumiendo una desviación estándar de 1.2%.

En el estudio se incluyeron a pacientes adultos con diabetes tipo 2, niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 7% y 10% y tratados con metformina en dosis estables ( $\geq 1500$  mg/día) por al menos 12 semanas antes de la aleatorización. Se excluyeron pacientes con un índice de filtración glomerular estimado (eGFR)  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, glucosa plasmática en ayunas  $> 240$  mg/dL durante la fase inicial de placebo o aquellos que habían recibido otros fármacos antidiabéticos en las 12 semanas previas.

Tras una fase inicial abierta de placebo de 2 semanas, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir empagliflozina (25 mg) o glimepirida (1–4 mg) en un diseño doble ciego y doble simulado, además de metformina y asesoramiento sobre dieta y ejercicio. La titulación de la dosis de glimepirida se ajustó según los niveles de glucosa en ayunas hasta la semana 12, pudiendo reducirse posteriormente según necesidad clínica. El tratamiento de rescate, excepto sulfonilureas o inhibidores de SGLT2, se permitió en casos de hiperglucemia persistente definida por umbrales específicos de glucosa en sangre y HbA1c.

Los desenlaces evaluados incluyeron cambios en HbA1c, glucosa en ayunas, peso, presión arterial y otros parámetros metabólicos, evaluados a las semanas 52, 104 y 208. En los subestudios, se analizaron glucosa postprandial y composición corporal. Se registraron eventos adversos, hipoglucemia confirmada y eventos cardiovasculares evaluados por un comité independiente.

El estudio incluyó a 1549 pacientes en 173 sitios de 23 países, de los cuales 1545 recibieron tratamiento y 1125 ingresaron al periodo de extensión (576 con empagliflozina y 549 con glimepirida). Del total de pacientes en el periodo de extensión, 1075 (95%) continuaban con el tratamiento asignado al finalizarlo. Las características basales de los pacientes fueron similares entre los grupos, con una dosis diaria media máxima de glimepirida de 2.71 mg durante las 208 semanas.

La reducción promedio ajustada de HbA1c fue mayor con empagliflozina que con glimepirida. A la semana 208, la diferencia ajustada entre los grupos fue de -0.18% (IC 95%: -0.33 a -0.03;  $p=0.0172$ ) en análisis excluyendo valores tras terapia de rescate, y -0.16% (IC 95%: -0.28 a -0.03;  $p=0.0129$ ) al incluir dichos valores. Las tasas de hipoglucemia confirmada (glucosa  $< 70$  mg/dL o que requirió asistencia) fueron significativamente menores con empagliflozina (3%) en comparación con glimepirida (28%, OR: 0.08; IC 95%: 0.05-0.13;  $p<0.0001$ ). Además, no se registraron hipoglucemias graves en el grupo de empagliflozina, en contraste con cinco eventos reportados en el grupo de glimepirida.

La reducción de peso corporal con empagliflozina fue sostenida (-4.92 kg; IC 95%: -5.52 a -4.31;  $p<0.0001$ ) a diferencia del grupo de glimepirida, donde no se observaron

<sup>55</sup> Ridderstråle M, Rosenstock J, Andersen KR, Woerle HJ, Salsali A; EMPA-REG H2H-SU trial investigators.

Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Dec;20(12):2768-2777. doi: 10.1111/dom.13457. Epub 2018 Aug 7. PMID: 29961998.



disminuciones significativas. En cuanto a la composición corporal, la empagliflozina redujo tanto la masa grasa total (-2.9%) como la grasa abdominal (visceral y subcutánea), mientras que la glimepirida mostró incrementos de masa grasa (+1.8%).

En pacientes tratados con empagliflozina, el eGFR promedio se mantuvo durante las 208 semanas y aumentó ligeramente tras el seguimiento, mientras que con glimepirida se observó un descenso continuo. No hubo casos de cetoacidosis diabética en ningún grupo. La incidencia de infecciones genitales y urinarias fue mayor con empagliflozina, mientras que las infecciones urinarias graves (pielonefritis) fueron similares en ambos grupos.

En términos de presión arterial, las reducciones con empagliflozina fueron mayores y consistentes a lo largo del estudio. La diferencia ajustada con glimepirida en la presión sistólica fue de -6.2 mmHg (IC 95%: -8.5 a -4.0;  $p < 0.0001$ ) y en la presión diastólica fue de -2.6 mmHg (IC 95%: -3.9 a -1.3;  $p = 0.0001$ ). En general, el perfil de seguridad favoreció a empagliflozina con menos eventos adversos graves, aunque con mayor riesgo de volumen reducido.

Finalmente, el estudio de Del Prato et al (2015)<sup>56</sup> fue excluido debido a que el grupo comparador activo es glipizida, sulfonilurea que no tenemos actualmente en el petitorio.

## 7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

Los eventos adversos más frecuentes y graves reportados en las fichas técnicas de cada medicamento se resume en la Tabla 8.

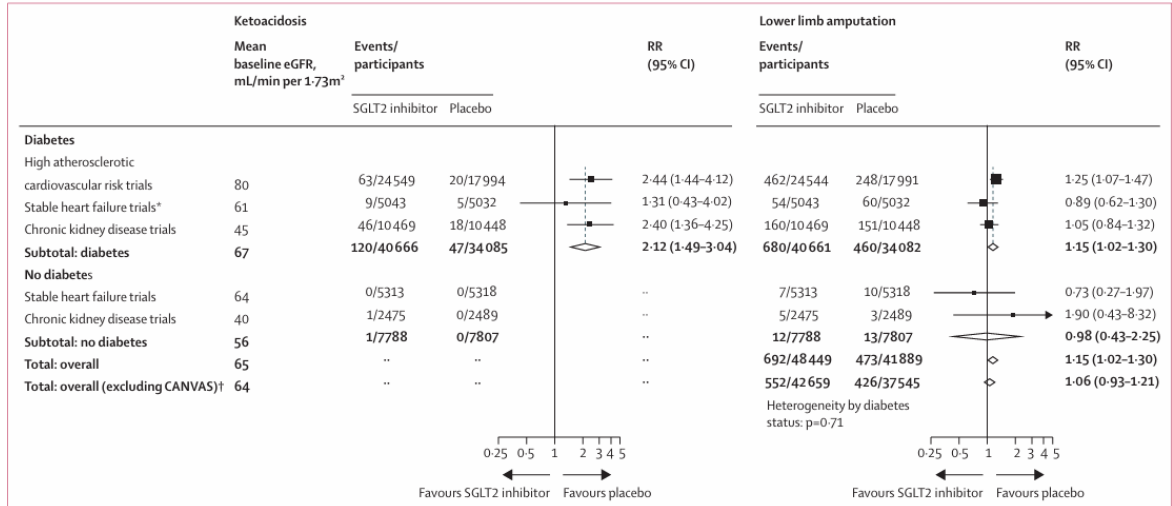
**Tabla 8.** Eventos adversos reportados para dapagliflozina y empagliflozina.

DAPAGLIFLOZINA	EMPAGLIFLOZINA
<b>Frecuentes</b> Renales: Enfermedad infecciosa del tracto urinario (4,3 % a 5,7 %) Reproductor: Infección genital femenina (6,9 % a 8,4 %) Respiratorio: Nasofaringitis (6,3 % a 6,6 %)	<b>Frecuentes</b> Renales: aumento de la frecuencia de micción (3,2 % a 3,4 %), enfermedades infecciosas del tracto urinario (7,6 % a 9,3 % (todos los pacientes); 15,1 % a 15,7 % (75 años o más) Reproductivas: infección genital femenina (5,4 % a 6,4 %)
<b>Graves</b> Cardiovasculares: Hipotensión Endocrinometabólicas: Cetoacidosis diabética (0,3 %), Hipoglucemia Inmunológicas: Reacción de hipersensibilidad (grave) (0,3 %) Renales: Lesión renal aguda, Pielonefritis, Sepsis debido a infección del tracto urinario Reproductivo: Gangrena de Fournier, Infección genital (4,8 % a 5,7 %)	<b>Grave</b> Endocrinometabólico: cetoacidosis diabética, hipoglucemia (monoterapia 0,4 %; terapia combinada, 1,2 % a 41,3 %; grave, hasta 0,5 %) Renal: lesión renal aguda, pielonefritis, sepsis debido a infección del tracto urinario Reproductivo: fascitis necrosante, perineo

<sup>56</sup> Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Jun;17(6):581-590. doi: 10.1111/dom.12459. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25735400.

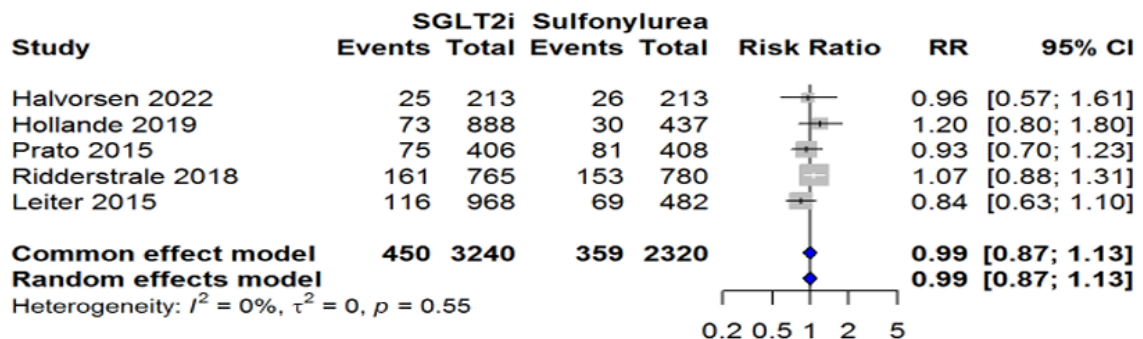
## 7.1 Meta-análisis

Acorde al metaanálisis publicado por el Grupo de Estudios Renales del Departamento de Salud de la Población de Nuffield; quienes compararon el uso de un iSGLT2 respecto a placebo. Se encontró que en pacientes diabéticos, el uso de iSGLT2 se asoció un incremento en el riesgo de desarrollo de cetoacidosis diabética y de amputación de miembro inferior.



**Figura 24.** Cetoacidosis y amputación de miembro inferior

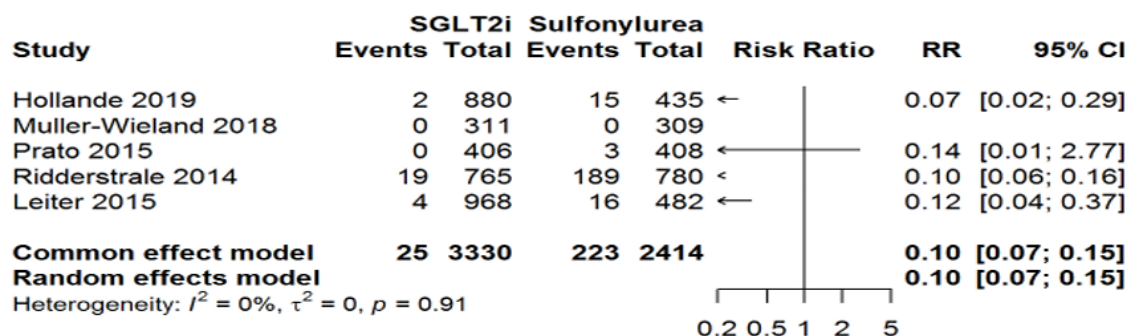
No obstante, acorde al metaanálisis de Drake et al (2024)<sup>57</sup>, el uso de iSGLT2 no se evidenció diferencia estadísticamente significativa en la presencia de eventos adversos serios.



**Figura 25.** Eventos adversos serios

El uso de Sulfonylureas se asoció a un riesgo de desarrollo de hipoglicemia severa respecto a los iSGLT2.

<sup>57</sup> Drake T, Landsteiner A, Langsetmo L, MacDonald R, Anthony M, Kalinowski C, Ullman K, Billington CJ, Kaka A, Sultan S, Wilt TJ. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2024 May;177(5):618-632. doi: 10.7326/M23-1490. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38639549.

**Figura 26.** Hipoglicemia severa

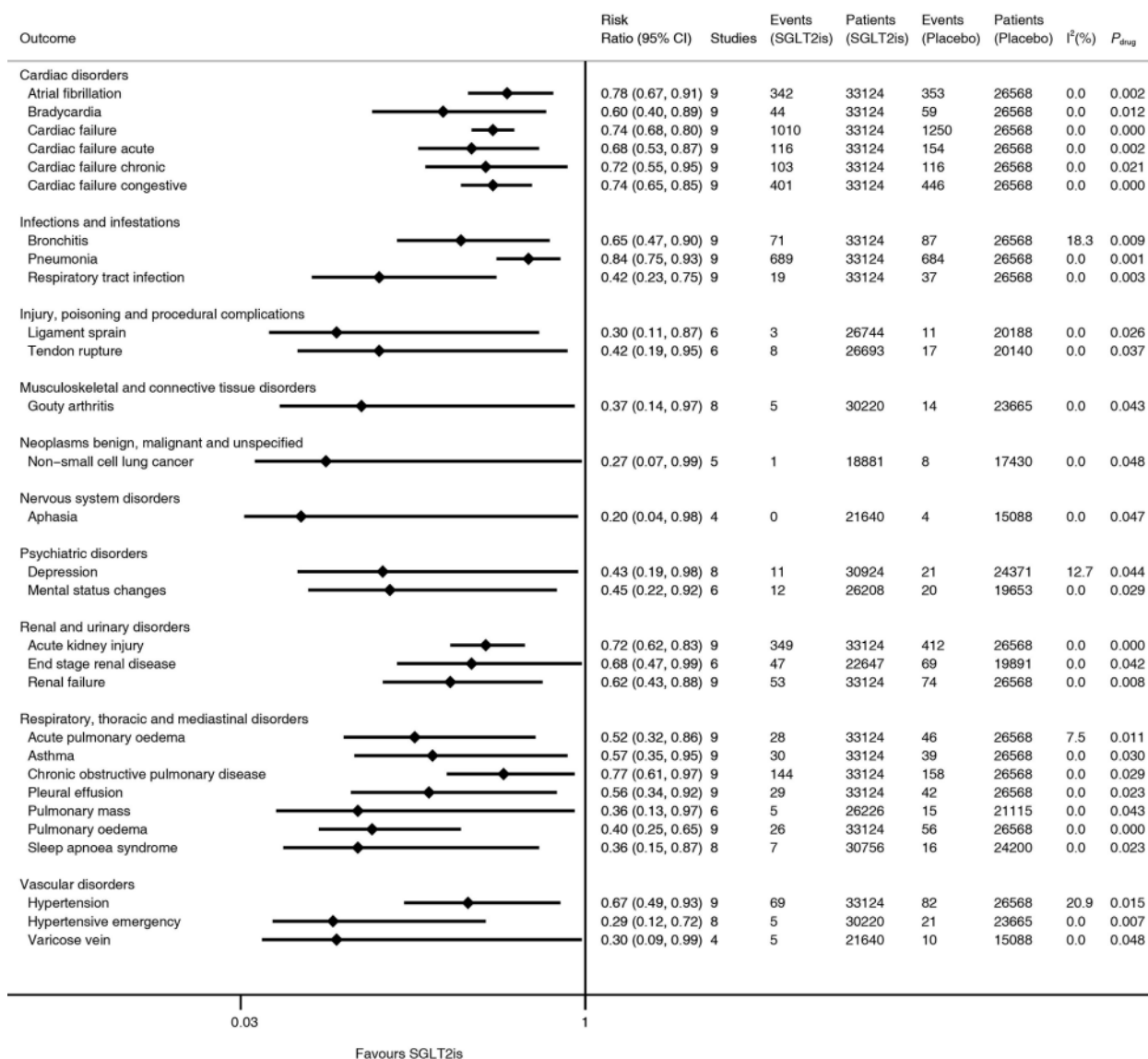
Para la evaluación de otros eventos adversos, se seleccionó el meta-análisis de Qiu y colaboradores (2021)<sup>58</sup> que evaluó la seguridad de los inhibidores SGLT2 respecto a placebo en nueve ensayos con un total de 33124 sujetos en el grupo SGLT2i y 26 568 sujetos en el grupo placebo. Todos los estudios incluidos tenían bajo riesgo de sesgo.

Como se muestra en la Figura 27, en comparación con el placebo, los inhibidores de SGLT2 se asociaron significativamente con menores riesgos de 29 tipos de eventos adversos graves (es decir, fibrilación auricular [RR 0,78], bradicardia [RR 0,60], insuficiencia cardíaca [RR 0,74], insuficiencia cardíaca aguda [RR 0,68], insuficiencia cardíaca crónica [RR 0,72], insuficiencia cardíaca congestiva [RR 0,74], bronquitis [RR 0,65], neumonía [RR 0,84], infección del tracto respiratorio [RR 0,42], esguince de ligamentos [RR 0,30], rotura de tendón [RR 0,42], artritis gotosa [RR 0,37], cáncer de pulmón de células no pequeñas [RR 0,27], afasia [RR 0,20], depresión [RR 0,43], cambios en el estado mental [RR 0,45], lesión renal aguda [RR 0,72], enfermedad renal terminal [RR 0,68], insuficiencia renal [RR 0,62], edema pulmonar agudo [RR 0,52], asma [RR 0,57], enfermedad pulmonar obstructiva crónica [RR 0,77], derrame pleural [RR 0,56], masa pulmonar [RR 0,36], edema pulmonar [RR 0,40], síndrome de apnea del sueño [RR 0,36], hipertensión [RR 0,67], emergencia hipertensiva [RR 0,29] y varices [RR 0,30]). Los límites inferiores de los IC del 95 % de los RR oscilaron entre 0,04 y 0,75, mientras que los límites superiores oscilaron entre 0,65 y 0,99. Los valores de p para el efecto del fármaco oscilaron entre <0,001 y 0,048.

Los 29 tipos de eventos adversos graves anteriores involucraron 10 áreas: 1) trastornos cardíacos, 2) infecciones e infestaciones, 3) lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos, 4) trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo, 5) neoplasias benignas, malignas y no especificados, 6) trastornos del sistema nervioso, 7) trastornos psiquiátricos, 8) trastornos renales y urinarios, 9) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, y 10) trastornos vasculares (Figura 27)

Por el contrario, los inhibidores de SGLT2 versus placebo no se asociaron significativamente con la aparición de los otros 716 tipos de EA graves en las 10 categorías anteriores y tampoco se asoció significativamente con la aparición de 264 tipos de EA graves en los otras categorías.

<sup>58</sup> Qiu, M., Zhao, L. M., & Zhan, Z. L. (2021). Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With SGLT2is: A Meta-Analysis Involving Nine Large Randomized Trials. *Frontiers in endocrinology*, 12, 743807. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.743807>



**Figura 27.** Metanálisis de SGLT2is y 29 tipos de eventos adversos graves. SGLT2is, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; IC: intervalo de confianza; pdrug, p para el efecto del fármaco.

## 7.2 Ensayos Clínicos Controlados

No se encontraron ensayos clínicos que evaluaran la seguridad de las tecnologías a evaluar posterior a la publicación del meta-análisis.

## 7.3 VigiAccess<sup>59</sup>

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1988 hasta el 2024 se recuperaron un total de 38,822 y 44,365 registros para dapagliflozina y empagliflozina respectivamente que reportaron un total de 63,248 y 70,852 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento para dapagliflozina y empagliflozina respectivamente divididos de la siguiente forma:

<sup>59</sup> WHO. Uppsala Monitoring Centre. Pravastatin. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 12 Dic 2024]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

**Tabla 9.** Reacciones adversas reportadas en Vigiacess

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	Dapagliflozina	Empagliflozina
1	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	311	273
2	Trastornos cardiacos	1799	2022
3	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	132	208
4	Trastornos del oído y del laberinto	318	425
5	Trastornos endocrinos	101	73
6	Trastornos oculares	783	828
7	Trastornos gastrointestinales	4656	5743
8	Trastornos generales y afecciones del lugar de administración	8524	6743
9	Trastornos hepatobiliares	332	298
10	Trastornos del sistema inmunitario	356	290
11	Infecciones e infestaciones	8265	9999
12	Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	2761	3048
13	Investigaciones	6053	7692
14	Trastornos del metabolismo y la nutrición	6513	8436
15	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	1831	1680
16	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	639	651
17	Trastornos del sistema nervioso	4126	4696
18	Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	8	9
19	Problemas con el producto	291	110
20	Trastornos psiquiátricos	1242	1232
21	Trastornos renales y urinarios	4886	4992
22	Trastornos del aparato reproductivo y de la mama	2531	3070
23	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1411	1550
24	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3662	4238
25	Circunstancias sociales	194	165
26	Procedimientos quirúrgicos y médicos	326	1113
27	Trastornos vasculares	1197	1268

#### 7.4 Eudrovigilancia<sup>60</sup>

En la base de datos EudroVigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta el 29 de noviembre del 2024 se reportaron 22,497 y 24,892 casos de sospecha de reacciones adversas para dapagliflozina y empagliflozina, divididos de la siguiente forma:

<sup>60</sup> EMA. EudraVigilance. Pravastatina. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: 01 Dic 2024]. Disponible en: [https://www.adrreports.eu/en/search\\_subst.html#](https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#)

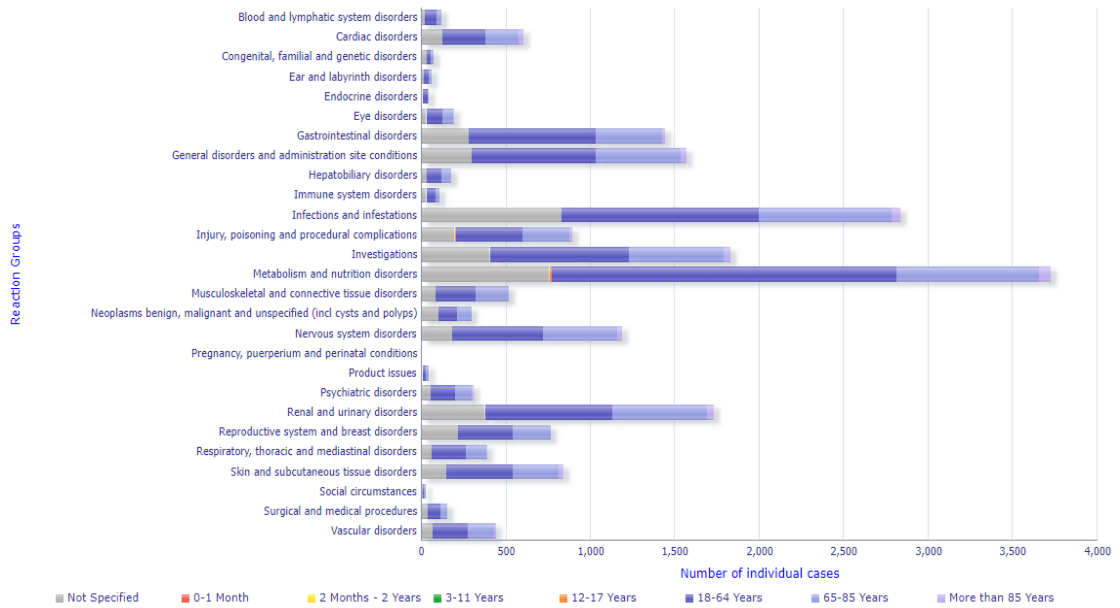


Figura 28. Sospechas de reacciones adversas a dapagliflozina según EudraVigilance

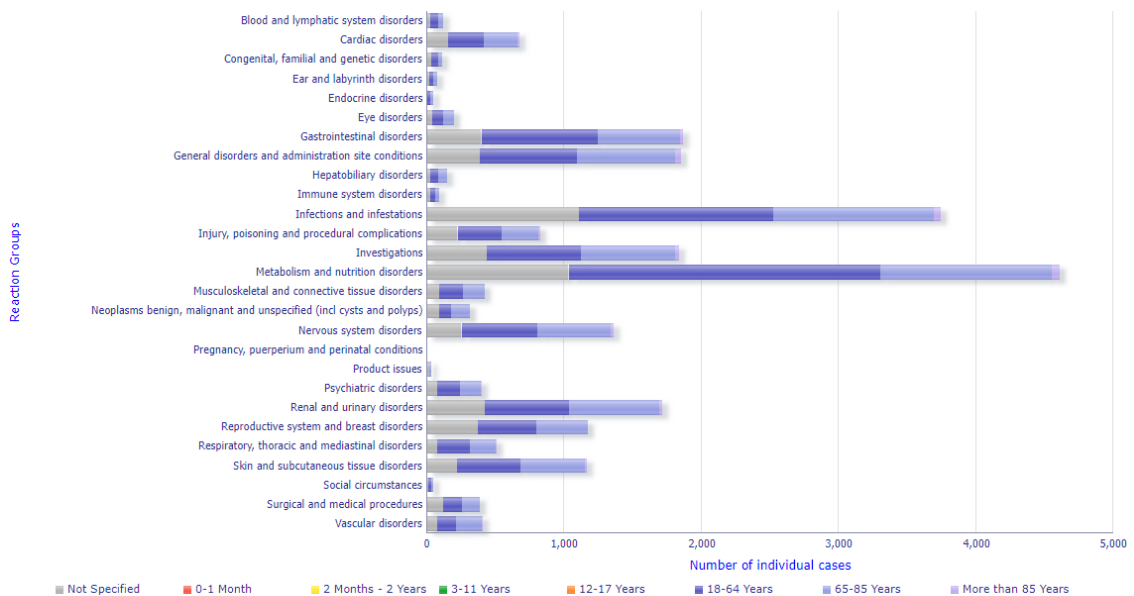


Figura 29. Sospechas de reacciones adversas a empagliflozina según EudraVigilance

### 8. DATOS DE CONSUMO

Durante el período Enero a Noviembre 2024, se ha reportado consumo de 2865 unidades de empagliflozina y 126 mil unidades de Dapagliflozina en los Hospitales del Ministerio de Salud.<sup>61</sup>

<sup>61</sup> MINSA. SISMED. Dapagliflozina y Empagliflozina. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de consulta: 28 Noviembre 2024]. Disponible en: [https://appsalud.minsa.gob.pe/portal\\_sismed/](https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/)





Código SAP	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	2024
			Consumo
34927	Empagliflozina 25 mg	TAB	2,865 unidades
34987	Dapagliflozina 10 mg	TAB	126,431 unidades

**9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS**

Se reportan los precios reportados en la adquisición del Ministerio de Salud.

**Reporte de Precio de Medicamento**

Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	2021
		Precio promedio por unidad (S/.)
Empagliflozina 25 mg	TAB	9.4
Dapagliflozina 10 mg	TAB	5.4

**Costo tratamiento por paciente**

Medicamento	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad tratamiento	Costo tratamiento/mes/paciente S/.	Costo tratamiento/año/paciente S/.
Empagliflozina	25 mg/d	9.4	12 meses	282	3384
Dapagliflozina	10 mg/d	5.4	12 meses	162	1944



## 10. RESUMEN

- Dapagliflozina y empagliflozina, inhibidores de SGLT2, se encuentran incluido dentro de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS como terapia de segunda línea para la diabetes tipo 2 en pacientes que no logran control glucémico adecuado con metformina o sulfonilureas y que presentan problemas cardiovasculares, falla cardiaca o renal asociados.
- Para el caso de los iSGLT2, UpToDate recomienda su uso en personas con HbA1C menor a 9 % y riesgo cardiovascular alto y sugiere otras alternativas en casos de HbA1C mayor a 9% o pacientes con Hb1AC menor o igual a 9% sin la presencia de enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo de ASCVD o enfermedad renal.
  - De manera individual y respecto a un comparador activo, solo empagliflozina presentó efectos significativos en la reducción de mortalidad cardiovascular respecto a sulfonilureas, dicho efecto solo se evidenció en pacientes con riesgo cardiovascular alto.
  - De manera individual y respecto a placebo, Empagliflozina y Dapagliflozina presentan reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa en pacientes con alto riesgo cardiovascular que recibían terapia basada en metformina. Dicho efecto no se observó en pacientes con bajo riesgo cardiovascular.
  - Como grupo, los iSGLT2, presentan resultados favorables respecto a Sulfonilureas en la reducción de mortalidad por cualquier causa, riesgo de hipoglicemia severa y disminución de peso corporal. No obstante, respecto a insulina, solo presenta riesgo favorable en la presencia de hipoglicemia severa y disminución de peso corporal.
  - Como grupo, los iSGLT2 presentan mayor riesgo de infección genital respecto a sulfonilureas
- DynaMed no responde directamente a la pregunta de investigación y clasifica a los pacientes en dos categorías: aquellos con riesgo cardiovascular alto, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal (tratamiento con GLP-1 o SGLT2), y pacientes con bajo riesgo (tratamiento inicial con metformina). Según el estudio LEGEND-T2DM, los SGLT2 reducen el riesgo cardiovascular en comparación con DPP-4 y sulfonilureas, pero no con GLP-1. Sin embargo, el análisis se ve limitado por la contribución desproporcionada de la base de datos USOC, que representa la mayoría de los datos y eventos, sesgando la generalización de los resultados globales y subestimando la heterogeneidad entre bases.
- Las guías de práctica clínica basan principalmente sus recomendaciones en los estudios que compararon principalmente un iSGLT2 respecto a placebo. No obstante, dentro los metaanálisis respecto a un comparador activo se encontró los siguientes resultados:
  - Drake 2024: No existe diferencia significativa entre un iSGLT2 y una Sulfonilurea en la mortalidad por cualquier causa en pacientes que recibían metformina o cuidado estándar.
  - Drake 2024: Los iSGLT2 presentan menor riesgo de desarrollo de eventos adversos cardiovasculares mayores (dicho resultado analizó a Empagliflozina y Canagliflozina en pacientes que recibían principalmente metformina o cuidado estándar.
- Las evaluaciones de tecnologías sanitarias de Canadá y Francia fundamentan la recomendación a favor de los inhibidores de SGLT2 debido a su reducción de la mortalidad por todas las causas (respecto a sulfonilurea mas no respecto a insulinas), pero con riesgo de hipoglicemia y aumento de peso.
- La evaluación argentina realizada por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria determinó que en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, la información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Por otro lado, el instituto indica también que en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con insuficiencia cardiaca o enfermedad



renal, la información disponible no permite hacer una recomendación definitiva para su incorporación.

- La revisión sistemática Cochrane realizada por Kanie et al (2021), no encontró diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad cardiovascular ni mortalidad por cualquier causa en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular que utilizaron un iSGLT2 respecto a placebo.
- La revisión sistemática Cochrane realizada por Natale et al (2024), en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica encontró diferencia estadísticamente significativa en la reducción de mortalidad por cualquier causa en pacientes con algún grado de enfermedad renal y encontró diferencias significativas a nivel de Hospitalización por Falla cardiaca.
- Estudio DapaZu (NCT02471404) que evaluó la eficacia y seguridad de regímenes basados en dapagliflozina frente a glimepirida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados previamente con metformina en dosis estables encontró que menos pacientes con uso de Dapagliflozina alcanzaron el objetivo de HbA1C menor a 7% respecto a Glimepirida, no obstante, se encontró diferencia a favor de Dapagliflozina respecto a la reducción de peso y eventos de hipoglicemia.
- Estudio EMPA-REG H2H-SU comparó empagliflozina y glimepirida en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina durante un período total de 208 semanas. Dicho estudio encontró diferencia estadísticamente significativa en favor de Empagliflozina en la reducción de la HbA1C, menor riesgo de Hipoglucemia y mayor reducción de peso. No obstante, el riesgo de infecciones genitales fue significativamente mayor con Empagliflozina.
- Los metaanálisis de seguridad encontraron que el uso de iSGLT2 se asoció un incremento en el riesgo de desarrollo de cetoacidosis diabética y de amputación de miembro inferior.
- El uso de Sulfonilureas se asoció a un riesgo de desarrollo de hipoglicemia severa respecto a los iSGLT2, no obstante, respecto a la presencia de eventos adversos serios, no se encontró diferencias significativas

## 11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica y considerando el mejor perfil de seguridad que presentan los iSGLT2 respecto a las sulfonilureas e insulina, el Equipo Técnico acuerda **incluir** en la Lista complementaria el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) a los medicamentos Empagliflozina 10mg y 25 mg y Dapagliflozina 10mg para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo2 que presenten enfermedad cardiovascular, falla cardiaca o nefropatía diabética. El uso de Empagliflozina y Dapagliflozina en pacientes con alto riesgo cardiovascular elevado será utilizado acorde a Documento Técnico vigente y por indicación de especialista.





### ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	<b>Árbol de búsqueda</b> <b>Resultados</b> SGLT2 AND Diabetes Resultados: 3530 <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 343</i> <i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 623</i>	Sumarios:3
	SGLT2 Resultados: 3 sumarios	GPC:6
UPTODATE	SGLT2 Resultados: 2 sumarios	Rev. Sist:6
DYNAMED	SGLT2 Resultados: 1 sumario	ECA:6
BMJ BEST PRACTICE	SGLT2 Resultados: 1 sumario	Observac:1
BÚSQUEDA MANUAL	SGLT2, Guidelines, Evaluación de tecnología sanitaria (Health Technology Assessment). Resultados: 4	

