



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 052-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DE DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² O RACo ≥ 30 mg/g) EN TRATAMIENTO MÉDICO CON IECA O ARA II



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD



Diciembre, 2023



IETSI
EsSalud

INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Juan Alberto Santillana Callirgos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.
2. Karina Roxana Cabrera Toro - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud
5. Grisel Jesus Chilquillo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI -EsSalud.
6. Akram Abdul Hernández Vásquez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPETOS CLINICOS

- Dr. Edwin Rolando Castillo Velarde, médico nefrólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de dapagliflozina en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² O RACo ≥ 30 mg/g) en tratamiento médico con IECA O ARA II. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 052-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de dapagliflozina para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad renal crónica (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o RACo ≥ 30 mg/g) en tratamiento médico con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAs II). Así, los médicos especialistas en nefrología: Dr. Edwin Castillo Velarde y el Dr. Juan Enrique Rodríguez Mori del Servicio de Nefrología, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren respectivamente; y la médica especialista en endocrinología: Dra. Laurie Marcilla Truyenque del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico dapagliflozina no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo reuniones técnicas con los médicos la Dra. Laurie Marcilla Truyenque, médico especialista en endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el Dr. Edwin Castillo Velarde, médico especialista en nefrología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final lo siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con los especialistas

Población	Pacientes adultos con enfermedad renal crónica [§] (TFGe < 60 ml/min/1,73 m ² o RACo ≥ 30 mg/g) en tratamiento médico con IECAs o ARAs II [¶]
Intervención	Dapagliflozina 10 mg más IECA o ARA II, vía oral
Comparador	IECA O ARA II
Desenlace	Sobrevida global Mortalidad por eventos renales Mortalidad por eventos cardiovasculares Hospitalización por cualquier causa Eventos adversos Calidad de vida

§ Sin tratamiento renal sustituto (no diálisis)

¶ Tratamiento médico con IECAs o ARAs II a dosis máximas toleradas

TFGe: tasa filtrado glomerular estimado; RACo: ratio albúmina-creatinina en orina. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II

II. ASPECTOS GENERALES

La definición y clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC) ha cambiado a lo largo del tiempo. Las guías internacionales actuales, entre ellas la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), define la ERC como una disminución de la función renal manifestada por una tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min por 1,73 m² o marcadores de daño renal, o ambos, los cuales se mantienen durante al menos tres meses, independientemente de la causa subyacente (KDIGO, 2012; Webster et al., 2017).

El *Global Health Observatory* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere que la tasa de mortalidad por ERC para el 2030 incrementaría a 14 por 100 000 personas (OMS, 2015). Estudios sobre la carga global de enfermedad predicen que la ERC se convertirá en la quinta causa de años perdidos a nivel mundial en 2040 (Foreman et al., 2018). Según el informe de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos, alrededor de alrededor de 35,5 millones de personas o el 14 % de la población, tienen ERC, mientras que 9 de cada 10 adultos desconocen su diagnóstico (CDC, 2023). Es así que, la ERC se ha convertido en un importante problema sanitario y económico para la salud pública a nivel mundial (Saadi et al., 2020).

En Perú, el Ministerio de Salud, a través del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC), presentó el estudio de Carga de enfermedad en Perú de 2019, revelando que la ERC ocupa el lugar 27 en el indicador de años de vida saludable perdidos (AVISA) por subcategoría de enfermedades. Esto probablemente significaría un ascenso respecto del año 2016. Además, se determinó que el 47,7 % de AVISA por ERC se produjo en peruanos mayores de 60 años (MINS/CDC, 2023).

La ERC se manifiesta como resultado de otras enfermedades que causan daño renal irreversible. KDIGO considera como daño renal la presencia de alguno de los siguientes criterios: i) proteinuria/albuminuria elevada (ratio de albumina-creatinina en orina ≥ 30 mg/g), ii) anormalidades en el sedimento urinario, iii) alteración en los electrolitos y/o desórdenes de origen tubular, iv) alteración detectada en la histología renal, v) detección por imágenes de anomalía en la estructura renal, vi) historia de trasplante renal (KDIGO, 2012). Además, KDIGO estableció una clasificación de ERC, según la TFG y los niveles de albuminuria, obteniéndose cinco estadios de ERC. Estos van desde el estadio G1 ≥ 90 ml/min por 1,73 m²; G2 (60 – 89 ml/min por 1,73 m²); G3: G3a (45 – 59 ml/min por 1,73 m²), G3b (30 – 44 ml/min por 1,73 m²); G4 (15 – 29 ml/min por 1,73 m²) y G5 (< 15 ml/min por 1,73 m²). Y cada estadio a su vez se subdivide, según la albuminuria en A1 < 30 mg/g; A2 (30 – 300 mg/g) y A3 > 300 mg/g (KDIGO, 2012; Rossing et al., 2022). Hill y colaboradores realizaron una revisión para determinar la prevalencia global de la ERC, encontrando que el 10,6 % de los participantes tenían

una prevalencia de ERC en los estadios del G3 al G5, además observaron que la mayor tasa de pacientes (7,6 %) se encontraba en el estadio 3 (Hill et al., 2016).

La ERC puede ser provocada por enfermedades metabólicas, cardiovasculares, entre otras. Así, se tiene a la glomerulonefritis, la poliquistosis renal, la nefritis lúpica, el cáncer de pulmón; sin embargo, la lesión renal crónica es causada principalmente por la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA) tanto en países de altos, medianos y bajos recursos económicos (*American Kidney Fund*, 2023). La diabetes es la causa del 30 a 50 % de la ERC, llegando a representar más del 50 % de todos los casos de ERC terminal a nivel mundial (Fu et al., 2019). Asimismo, la hipertensión afecta entre el 65 y el 85 % de pacientes con ERC y aumenta según la disminución de la función renal (Collins et al., 2011).

La ERC, altamente prevalente e irreversible, permanece asintomática hasta que presenta complicaciones en estadios avanzados, como cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, anemia, enfermedad ósea o muerte prematura (*Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium*, 2010). En consecuencia, el diagnóstico temprano, el control de los factores de riesgo y la monitorización de las comorbilidades permitirían retardar la progresión del daño renal. El manejo se centra en retrasar dicha progresión y se recomienda, como tratamiento farmacológico, la prescripción de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina dos (ARA II) (KDIGO, 2012). Actualmente, han surgido nuevas tecnologías para tal fin, entre ellas los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2).

Los inhibidores del SGLT-2, también llamados gliflozinas son fármacos que a través de mecanismos bioquímicos actúan en los receptores SGLT-2 a nivel celular, lo que genera un efecto beneficioso directo o indirecto a nivel de la reducción del estrés oxidativo, disfunción endotelial, la vía inflamatoria y en la vasodilatación (Alshnbari et al., 2020). La dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible perteneciente a la familia de estas gliflozinas, aunque se desconoce el mecanismo exacto de su efecto renal, se postula que la dapagliflozina tiene acción localizada en los túbulos de la nefrona y el efecto molecular que desencadena en la vía antioxidante y antiinflamatoria, lo que mejora la hemodinámica renal y controla la glicemia (Urbanek et al., 2023; Sawaf et al., 2022; Bai et al., 2022). La dapagliflozina tiene una presentación de comprimidos recubiertos de 5 mg o 10 mg. La dapagliflozina fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en abril del 2021 para reducir el deterioro renal en pacientes con o sin diabetes (FDA, 2021). Además, la FDA hace una aclaración sobre su uso, no siendo admitido como tratamiento de la ERC en pacientes con afección renal poliquística autosómica dominante o recesiva, pacientes en terapia inmunosupresora, como tratamiento de la ERC, en casos de hipersensibilidad al medicamento o si están en tratamiento de diálisis. La *European Medicines Agency* (EMA) en agosto de 2021 (EMA, 2021) aprueba el uso



de dapagliflozina para tratar la ERC en pacientes adultos con o sin diabetes mellitus tipo 2 en la Unión Europea.

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) otorgó registro sanitario a dapagliflozina desde 2015, destinado como parte del tratamiento de la diabetes mellitus. El registro sanitario específico para el tratamiento de la patología renal se obtuvo en 2022 (DIGEMID, 2023). Además, DIGEMID destaca la importancia de la interacción farmacológica, principalmente con el litio, y en la farmacovigilancia sobre el uso de los inhibidores del SGLT-2, enfocándose en la sospecha de eventos adversos que han surgido a lo largo de los años (R.D. N.º 4894–2023 - DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA, 2023). La dapagliflozina no está incluida en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2023), tampoco en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (Petitorio-EsSalud, 2023). Su uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud esta permito en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (FEVI menor o igual a 40 %) y clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada (IETSI – EsSalud, 2022). El detalle del registro de dapagliflozina se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario vigente de dapagliflozina en el Perú, DIGEMID - MINSA¹

Nº	Registro sanitario	Nombre	Presentación	Titular
1	EE11387	Fanter 10 mg	Tableta	Farmaecutica Paraguaya S.A.
2	EE04998	Forxiga 10 mg		Astrazeneca Pharmaceuticals LP
3	EE09859	Dapaglix 10 mg		Quimfa S.A.
4	EE10730	Dapha 10 mg		Titan Laboratories PVT. LTD

La Tabla 3 muestra los costos estimados del tratamiento con dapagliflozina por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento.

Tabla 3. Costos del tratamiento con dapagliflozina por paciente.

Tratamiento	Precio/ unidad ^a	Dosis recomendada ^b	Costo mensual	Costo de anual
Dapagliflozina 10 mg	S/ 4,80 a 5,70	Dosis recomendada: 10 mg vía oral una vez al día	S/ 144,00 a 171,00	S/ 1 752,00 a 2 080,00

^aSistema Informático SAP - EsSalud, 2022 (Sistema SAP - EsSalud octubre 2023). Rango de precio por unidad

^bConsiderando la ficha técnica de DIGEMID.

¹ La DIGEMID reconoce esta lista de medicamentos como productos farmacéuticos.
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

En el contexto de EsSalud, la población de adultos con enfermedad renal crónica, actualmente cuenta con medicamentos como IECAs o ARAs II, los cuales son opción de primera intención y/o inicio del tratamiento de la ERC (HAS, 2023, Ministerio de Salud-Argentina, 2022; Ministerio de Salud Pública-Paraguay, 2022; NICE, 2021; Cortés et al., 2021). Tanto los IECA como los ARA II podrán ser prescritos hasta dosis máximas toleradas de autorización, según la respuesta y tolerabilidad de cada paciente. Se considera terapia médica tolerada aquella en la que se utilizan las dosis máximas autorizadas del tratamiento disponible. Sin embargo, una proporción de estos pacientes persiste con sintomatología y progresión de la enfermedad renal crónica. Por lo tanto, los especialistas de EsSalud sugieren agregar la dapagliflozina a la terapia médica tolerada de autorización con IECAs o ARAs II para brindar un beneficio en la reducción de la disfunción renal.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de dapagliflozina en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o RACo ≥ 30 mg/g) en tratamiento médico con IECAs o ARAs II.



III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de dapagliflozina para pacientes adultos en tratamiento médico con IECAs o ARAs II. La búsqueda bibliográfica fue utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), *Canadian Cardiovascular Society Guideline* (CCS), la *Association of British Clinical Diabetologists* (ABCD) and *The Renal Association* (RA) del Reino Unido, la *UK Kidney Association* (UKKA) también del Reino Unido, la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Asian Pacific Society of Nephrology Clinical Practice Guideline on Diabetic Kidney Disease* (APSN), la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef), la *Sociedade Brasileira de Diabetes* (SBD). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y de la *International Clinical*



Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS se encuentran en las Tablas 1 - 3 del Material Suplementario.

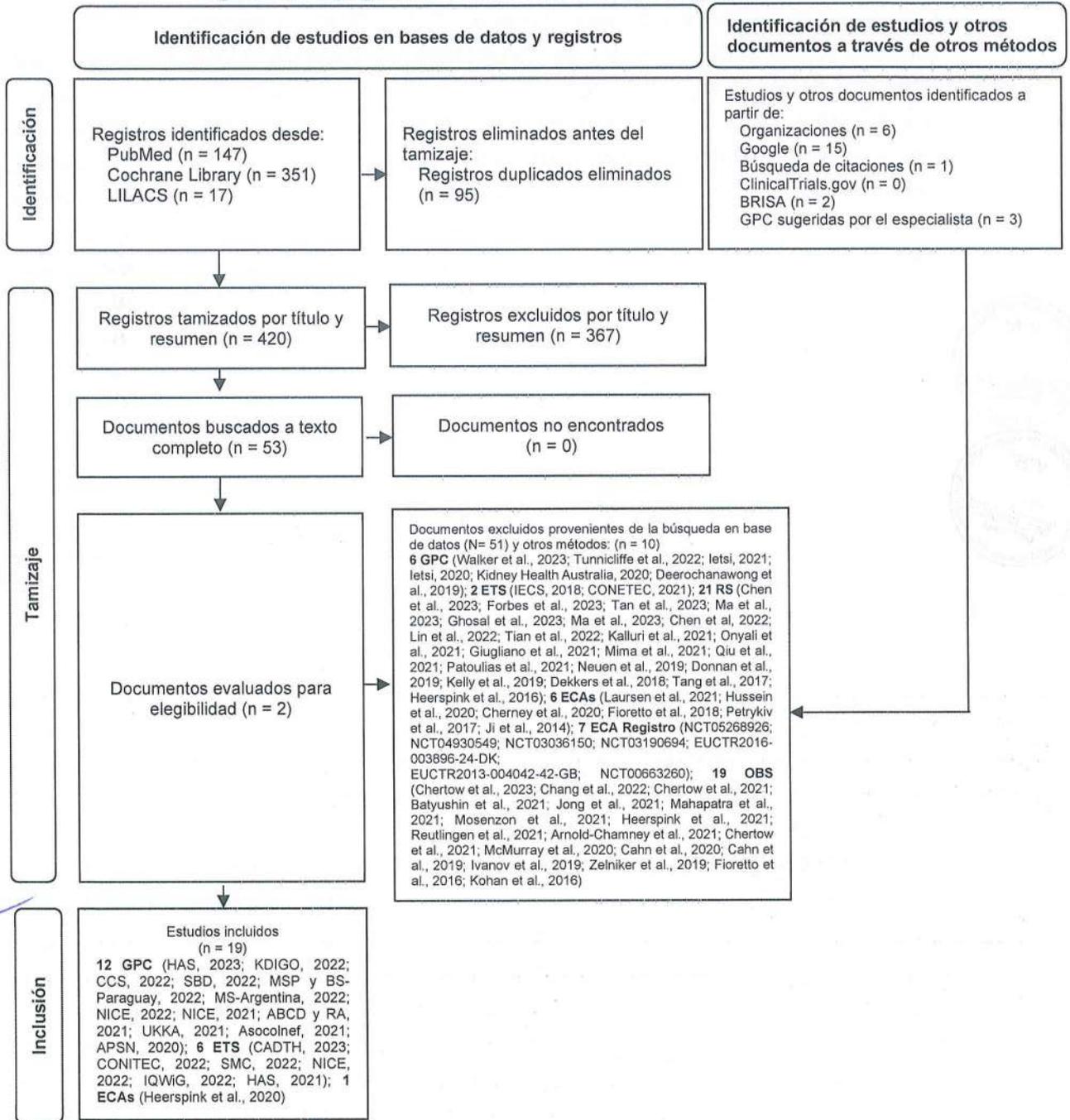
La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que aborden la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se incluyeron aquellas publicadas después de la fecha de la aprobación de comercialización de dapagliflozina referente a la ERC. Igualmente, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios. Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1. En el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una revisión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominio tres y seis del del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE II²) para GPC, *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para RS, *Risk Of Bias 2.0* (RoB 2.0) de Cochrane para ECAs. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

² Instrumento que permite evaluar el rigor, calidad metodológica y la transparencia con la cual se desarrolla una guía de práctica clínica (Brouwers et al., 2010).

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía



GPC: Guía de Práctica Clínica; ETS: Evaluación de Tecnología Sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado; OBS: Estudios observacionales; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CONITEC: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; IQWiG: *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; SMC: *Scottish Medicines Consortium. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Canadian Cardiovascular Society Guideline (CCS), la Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and The Renal Association (RA)* del Reino Unido, la *UK Kidney Association (UKKA)* también del Reino Unido, la *Asian Pacific Society of Nephrology Clinical Practice Guideline on Diabetic Kidney Disease (APSN)*, la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef), la *Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)*, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSP y BS) de Paraguay; Ministerio de Salud (MS) de Argentina.

Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

La búsqueda de literatura permitió identificar 19 publicaciones: 12 GPC que contenían recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo (HAS, 2023; *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), 2022; *Canadian Cardiovascular Society Guideline* (CCS), 2022; *la Sociedade Brasileira de Diabetes* (SBD), 2022; Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social-Paraguay, 2022; Ministerio de Salud-Argentina, 2022; *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), 2022; NICE, 2021; *la Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and The Renal Association* (RA) del Reino Unido, 2021; *la UK Kidney Association* (UKKA) del Reino Unido, 2021; *la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial* (Asocolnef), 2021; *la Asian Pacific Society of Nephrology Clinical Practice Guideline on Diabetic Kidney Disease* (APSN), 2020). Además, se incluyeron seis ETS que evaluaron la tecnología sanitaria y población de interés elaboradas por CADTH, 2023; CONITEC, 2022; SMC, 2022; NICE, 2022; IQWiG, 2022; HAS, 2021. De la evaluación de ECA se tiene un estudio (Heerspink et al., 2020).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se evaluaron 12 GPC que abordan el uso de los inhibidores del SGLT-2 entre ellos dapagliflozina para pacientes con enfermedad renal crónica (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o RACo ≥ 30 mg/g) en tratamiento médico con IECAs o ARAs II.

La *Haute Autorité de santé* (HAS) de Francia, publicó en setiembre 2023 la actualización de la GPC para pacientes adultos con ERC (HAS, 2023). Esta guía recomienda en el apartado de tratamiento farmacológico que, tras un fracaso de respuesta a objetivos de reducción de la albuminuria y/o normalización de la presión arterial, el tratamiento debe ser modificado a dos o más fármacos antihipertensivos. En caso de intensificación con gliflozinas, se recomienda el asesoramiento de un médico especialista en nefrología. La guía también menciona a las gliflozinas como una de las alternativas de tratamiento que podrían causar eventos adversos, como la injuria renal aguda. Del análisis metodológico según AGREE II, esta guía presenta un diseño adecuado; sin embargo, la guía no describe una gradación de las recomendación o sugerencias brindadas, pero refiere que lo descrito es en base a las recomendaciones internacionales de agencias y sociedades publicadas desde el 2012, incluidos las GPC y las ETA de la HAS, y adaptadas al contexto francés. Además, aclara que, de las 30 recomendaciones, cada una se describe según su procedencia y los análisis metodológicos según GRADE que pasaron para su emisión.

La *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), una organización global sin fines de lucro que aborda el desarrollo y la implementación de la GPC basada en evidencia de la ERC. Actualmente está en proceso la GPC para el manejo y evaluación de la ERC, por lo que la organización KDIGO ha sugerido no difundir ni replicar el documento borrador hasta la publicación en su versión final (KDIGO, 2023). Sin

embargo, se cuenta con la guía KDIGO 2022 *Clinical Practice Guidelines for Diabetes Management in CKD* (KDIGO, 2022), esta guía hace referencia al tratamiento de la diabetes en pacientes con ERC, donde se recomienda el uso de inhibidores del SGLT-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con ERC y TFGe ≥ 20 ml/min/1,73 m² (recomendación 1A³), a partir de estudios ECA y RS con MA. El documento de la KDIGO sobre el manejo de diabetes en pacientes con ERC, cumplen un diseño metodológico adecuado según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE II.

En 2022, la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) elaboró una GPC que aborda el uso de los inhibidores del SGLT-2 en la reducción del riesgo cardiorenal en pacientes adultos (Mancini et al., 2022). Esta GPC desarrolló una PICO “En pacientes con ERC, ¿cuál es el papel de los nuevos agentes SGLT-2 en comparación con placebo para la reducción del compuesto de muerte renal, progresión a diálisis o reducción de la TFGe?” A partir de esta pregunta, la GPC brinda una recomendación fuerte, con una evidencia de calidad moderada (basada en estudios ECA, un MA propio) sobre el uso de inhibidores del SGLT-2 en pacientes con ERC con ratio de albumina-creatinina en orina > 200 mg/g y una TFGe ≥ 25 ml/min/1,73 m² para reducir de forma conjunta y significativa la progresión a una enfermedad renal terminal o muerte renal o mortalidad cardiovascular o muerte por todas las causas, infarto al miocardio no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca. De manera similar, también recomendaron el uso de inhibidores del SGLT-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con diagnóstico o factores de riesgo para una enfermedad aterosclerótica con el objetivo de reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, ERC terminal o muerte por enfermedad renal. Además, agrega que la dapagliflozina no está recomendada para TFGe < 25 ml/min/1,73 m². Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE II. Sin embargo, queda poco claro la información sobre algún proceso de actualización de la guía.

En el 2022, la *Sociedade Brasileira de Diabetes* (SBD) elaboró una GPC sobre la detección y el tratamiento de la hiperglicemia, hipertensión arterial y la dislipidemia en pacientes con enfermedad renal diabética (Sá et al., 2022). Esta GPC recomienda el uso de inhibidores del SGLT-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ERC con TFGe entre 30 – 60 ml/min/1,73 m² o albuminuria > 200 mg/g para disminuir la progresión a una enfermedad renal terminal y fallecimiento, siendo esta una recomendación de tipo 1A⁴. Del análisis según AGREE II, este documento al presentar una gradación propia de sus recomendaciones, según las directrices dadas por el comité elaborador de la GPC, presenta limitaciones ante la falta de especificaciones sobre el método para la formulación de estas, también queda poco claro si es que se llevó a cabo una revisión por un grupo externo que brinde comentarios sobre el proceso o la evidencia evaluada. Además, 3 de los 9 participantes del comité de elaboración de la

³ 1A: recomendación fuerte con una calidad de evidencia alta.

⁴ Recomendación de *grado I*: cuando más del 90 % de los participantes están de acuerdo con la recomendación. Y *clase A*: datos provenientes de una ECA o metaanálisis de ECAs con baja heterogeneidad.

guía tuvieron vínculos laborales con la industria farmacéutica, uno de ellos con la empresa productora de dapagliflozina, quien a su vez fue coordinador del comité central de la Institución elaboradora de la guía.

En Ministerio de Salud y Bienestar Social Paraguay, en el 2022, publicó la guía sobre Enfermedad renal crónica estadios 1 al 3A para la atención de la población mayor de 18 años en establecimientos de salud del primer nivel de atención-Paraguay (Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, 2022). Esta GPC emitió sus recomendaciones siguiendo el sistema GRADE. Recomendó el uso de los inhibidores del SGLT-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética y riesgo cardiovascular, con albuminuria y una TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m². Esta recomendación fue condicional a favor, con una calidad de evidencia baja a muy baja por inconsistencia e imprecisión serias, que partió de dos RS con MA, las que tuvieron un AMSTAR 2 de calidad baja y modera. Del análisis según AGREE II, este documento cumple un adecuado diseño metodológico según los dominios 3 y 6. Cabe referir que, las recomendaciones están dirigida para pacientes con ERC de estadios tempranos (grado 1 al 3A) en el primer nivel de atención. Además, esta guía no hace referencia a indicación de los inhibidores del SGLT-2 en pacientes sin DM tipo 2, tampoco refieren el uso de alguna gliflozina en específico.

El Ministerio de Salud de Argentina y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicaron en el 2022 la GPC sobre el manejo de la enfermedad renal crónica en pacientes adultos en el primer nivel de atención (Argentina, Ministerio de Salud, 2022). La gradación de las recomendaciones emitidas por la guía parte de la metodología GRADE. La GPC brinda recomendación para pacientes con ERC con/sin diabetes mellitus. Recomienda no utilizar los inhibidores del SGLT-2 en pacientes con ERC, estadio 1 al 3A, sin diabetes mellitus, como parte de la estrategia de disminución de la progresión de la enfermedad renal, siendo una recomendación condicional en contra, con una calidad de evidencia baja, que partió del análisis de dos ECA (Heerspink et al., 2020; Cherney et al., 2020). Mientras que en la población de pacientes con ERC y diabetes mellitus tipo 2 que se encuentren en tratamiento con IECAs o ARAs II que no alcancen las metas de tratamiento antidiabético, se recomendó el uso de los inhibidores del SGLT-2 para favorecer la regresión a una normoalbuminuria, reducir la progresión renal a una enfermedad terminal. Esta recomendación es condicional a favor, respaldada con una evidencia moderada, la cual se dio del análisis de cuatro ECA y una RS (Herspink et al., 2020; Neuen et al., 2019; Wiviott et al., 2019; Perkovic et al., 2019; Zinman et al., 2015). El análisis de esta guía según AGREE II, orienta a una metodología adecuada en los dominios tres y seis. Sin embargo, la información de esta GPC aporta parcialmente a la PICO de interés de la ETS, debido a que brinda recomendaciones para pacientes con ERC, estadios del 1 al 3A, del primer nivel de atención.

En 2021, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) actualizó la GPC sobre evaluación y manejo de la ERC. Esta guía brinda recomendaciones en la sección de farmacoterapia para el ERC en adultos, niños y jóvenes con proteinuria persistente,

refiriendo que los adultos con ERC y diabetes mellitus tipo 2 se les puede brindar los inhibidores del SGLT-2 (NICE, 2021). Mientras que la guía NICE sobre manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, refiere en el acápite de manejo de ERC, que el adulto con este diagnóstico y DM tipo 2 que se encuentre tomando un IECA o ARA II (prescrito hasta dosis altas de autorización según tolerancia) se considere añadir un inhibidor del SGLT-2 si: i) el ratio de albúmina-creatinina en orina es ≥ 30 mg/mmol y si es que ii) cumple con los criterios umbrales de la TFGe según el uso de comercialización (NICE, 2022). Esta GPC también llevó a cabo un análisis económico sobre los inhibidores del SGLT-2, indicando que aún hay evidencia poco sólida para emitir una conclusión firme, pero agrega que según el análisis propio que realizaron a nivel del subgrupo de pacientes con un ratio de albumina-creatinina en orina > 30 mg/mmol se observó que estos inhibidores probablemente serían más efectivos y ahorrarían costos en este grupo en comparación con el tratamiento estándar (IECA, ARA II) a largo plazo. Del análisis del modelo económico se encontró una relación de costo-efectividad incremental de menos de USD 24 500 por QALY⁵ ganado.

En cuanto al análisis, según AGREE II de las guías de NICE sobre el manejo de ERC y de la diabetes mellitus tipo 2, ambas guías cumplen con una metodología adecuada, aunque no se proporciona la gradación de las recomendaciones, las GPC exponen la evidencia y el MA que realizaron, describen claramente el análisis de los ECA incluidos y el análisis de certeza de evidencia según GRADE.

En 2021, la *Association of British Clinical Diabetologists* (ABCD) y The Renal Association (RA) del Reino Unido, realizaron la actualización de la GPC del 2019, sobre manejo de hiperglicemia en pacientes con enfermedad renal diabética (Karalliedde et al., 2022). Esta guía recomienda considerar el uso de inhibidores del SGLT-2 en todo paciente con diabetes mellitus tipo 2 y ERC con una TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m², independientemente del control glicémico; sin embargo, hace una aclaración respecto del inhibidor dapagliflozina, mencionando que puede usarse desde una TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m² independiente del nivel de albuminuria (recomendación 1A⁶). Según el análisis metodológico de AGREE II, entre sus limitaciones se tiene una búsqueda no sistemática de la literatura, ausencia de una revisión externa de la guía. Asimismo, se tiene que diez de los doce miembros del comité elaborador de esta GPC tuvieron conflicto de interés con alguna industria farmacéutica, mientras que siete estuvieron asociados al fabricante de la tecnología; asimismo se desconoce la etapa de participación a lo largo de elaboración de la guía.

En el 2021, la *UK Kidney Association* (UKKA) del Reino Unido, desarrollo una GPC sobre el uso de los inhibidores del SGLT-2 en adultos con ERC (UKKA, 2021). En pacientes con una TGFe ≥ 25 ml/min/1,73 m², las recomendaciones que brinda son:

⁵ QALY o AVAC (año de vida ajustado por calidad): indicador que combina el estado de salud, aunando la cantidad y calidad de vida.

⁶ 1A: recomendación fuerte con una calidad de evidencia alta.

i) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se inicie con el uso de inhibidores del SGLT-2 en aquellos a pacientes con enfermedad renal diabética con un ratio albúmina-creatinina en orina ≥ 25 g/mmol o con una enfermedad coronaria establecida o insuficiencia cardíaca sintomática estable (independiente de la fracción de eyección) (Grado 1A⁷); ii) en pacientes sin diabetes, excluyendo pacientes con poliquistosis renal hereditaria o en terapia inmunológica, se recomienda iniciar los inhibidores del SGLT-2 con un ratio albúmina-creatinina en orina ≥ 25 mg/mmol (Grado 1B⁸). La evidencia de estas recomendaciones se basó en ECA (Heerspink et al., 2020, Perkovic et al., 2019; McMurray et al., 2019; Zinman et al., 2015). En las recomendaciones para implementación: i) la guía sugirió utilizar el ratio albúmina-creatinina en orina para evaluar la proteinuria en el seguimiento del uso de inhibidores (Grado 2C⁹); además sugiere que se puede usar los inhibidores del SGLT-2 hasta que haya necesidad de diálisis (Grado 2B¹⁰). La evidencia de estas sugerencias es a partir del ECA CREDENCE, DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020; Perkovic et al., 2019) y en alineación con la guía NICE sobre ERC. Respecto del perfil de seguridad, sugiere que en caso de que el paciente se encuentre en período de ayuno se debe evitar el uso de los inhibidores del SGLT-2 y con ello evitar la cetoacidosis (Grado 2D¹¹) (Bhatt et al., 2021; Cannon et al., 2020; Wiviott et al., 2019; Perkovic et al., 2019); en caso de pacientes con ERC se sugiere el monitoreo laboratorial de parámetros óseos como calcio, fosfato y paratohormona (Grado 2D). Esta recomendación parte de la evidencia presentada en el ECA CANVAS (Neal et al., 2017). Del análisis crítico de esta GPC, según AGREE II se puede referir que presenta una metodología adecuada, en los dominios 3 y 6. La guía tuvo una gradación propia, la cual ha sido revisada por la NICE, al igual que todo el proceso de elaboración. Sin embargo, queda poco clara la información respecto de los conflictos de interés, solo se menciona que todos hicieron su declaración, pero no se especifica si hubo conflictos o si los que lo tuvieron participaron en procesos claves de la toma de decisión al emitir las recomendaciones.

En el 2021, la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef), elaboró una GPC para la enfermedad renal diabética en Colombia (Rico et al., 2021). Esta GPC refirió que en pacientes adultos con diagnóstico de diabetes mellitus con sospecha o diagnóstico de ERC diabética es de elección priorizar los inhibidores del SGLT-2 que tengan beneficios renales o cardiovasculares, pero considerando la TFGe (recomendación de buena práctica). Adicionalmente, la guía sugiere que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² se beneficiarían del uso tanto de metformina como de un inhibidor del SGLT-2 (recomendación de buena práctica). Esta guía, según AGREE II presenta limitaciones en el diseño metodológico, se observa una falta de métodos sistemáticos en la búsqueda de la evidencia para la decisión en sus recomendaciones, ya que esta guía se basó en el análisis de otras guías de práctica

⁷ Grado 1A: recomendación fuerte, con una alta calidad de evidencia.

⁸ Grado 1B: recomendación fuerte, con una moderada calidad de evidencia.

⁹ Grado 2C: recomendación débil, con una baja calidad de evidencia.

¹⁰ Grado 2B: recomendación débil, con una moderada calidad de evidencia.

¹¹ Grado 2D: recomendación débil, con una muy baja calidad de evidencia.

clínica; asimismo, queda poco claro, si esta GPC tuvo una revisión por expertos externos, tampoco se menciona los conflictos de interés de los miembros involucrados en el desarrollo de esta GPC.

En el 2020, la *Asian Pacific Society of Nephrology Clinical Practice Guideline on Diabetic Kidney Disease* (APSN) elaboró una guía para el manejo de la enfermedad renal diabética (Liew et al., 2020). En la guía se recomienda el uso de inhibidores del SGLT-2 para adultos con diabetes mellitus tipo 2 y TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² con enfermedad cardiovascular o enfermedad renal diabética, siendo esta una recomendación fuerte a favor con una calidad de evidencia alta (recomendación a partir de ECA y RS con MA [Wiviott et al., 2019; Zelniker et al., 2019; Neuen et al., 2019; Perkovic et al., 2019; Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017]). Agrega que la dapagliflozina esta contraindicada cuando haya TFGe < 30 ml/min/1,73 m², enfermedad renal terminal o en diálisis. El análisis metodológico según AGREE II, nos refiere que este documento cumple con un adecuado proceso; sin embargo, quedan puntos poco claros respecto de si la guía tuvo una evaluación por un grupo externo o si hubo conflicto de interés.

Se evaluaron seis ETS para este informe. En agosto del 2023, la *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH), publicó la evaluación sobre dapagliflozina en pacientes con ERC (CADTH, 2023). El informe concluyó que el reembolso de dapagliflozina debe restringirse a pacientes con ERC, con o sin diabetes mellitus tipo 2, pero bajo el cumplimiento de las siguientes condiciones de uso, si la TFG esta entre 25 – 75 ml/min/1,73 m² con un ratio de albúmina-creatinina en orina de 200 a 5000 mg/g y que se encuentren en tratamiento con dosis máximas toleradas de IECA o ARA II o DM tipo 2 o ambas. Además, resalta que la dapagliflozina está contraindicada en pacientes en diálisis. La conclusión de esta ETS tomó como evidencia una revisión sistemática, evidencia indirecta y otros estudios relevantes, incluyéndose cuatro ECA (DAPA-CKD, 2020; DELIGHT, 2019; DERIVE, 2018 y Kohan et al., 2014), cinco MA en red (Chen et al., 2022; Le et al., 2022, Lin et al., 2022, Zhang et al., 2022; Qiu et al., 2021). También consideró tres ECA adicionales cuya información aportó a la toma de decisión (DAPA-HF, DELIVER, DECLARE TIME-58). La ETS realizó una revisión económica, encontrando que dapagliflozina más IECA o ARA II resultó en USD 996 más costosa que solo usar IECA/ARA; sin embargo, en el análisis del subgrupo para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se obtuvo que dapagliflozina sería una opción menos costosa comparado con el precio anual de otras alternativas de tratamiento.

La *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC* de Brasil, realizó la evaluación de dapagliflozina para el tratamiento de pacientes adultos con ERC (CONITEC, 2022). Este documento decidió recomendar en el Sistema de Salud brasileño, la inclusión de dapagliflozina para el tratamiento de pacientes adultos con ERC en tratamiento estándar, según las indicaciones de comercialización. La incorporación de esta tecnología se dio a partir del análisis de seis ECA de fase III y un estudio de análisis preespecificado de ECA (DAPA-CKD, 2020;

DAPA-HF, 2019; DECLARE TIMI-58; DELIGHT, 2019; DERIVE, 2018; Petrykiv et al, 2017). La ETS metaanalizó los ECA incluidos y llevó a cabo un análisis de certeza de la evidencia de los desenlaces de su interés (reducción de la TFGe, ERC terminal, muerte por causas renales y cardiovasculares), obteniendo una certeza de evidencia alta. El análisis de evidencia económica consideró los ECA: DAPA CKD y DECLARE TIMI-58, según el modelo de Markov, comparó los costos de dapagliflozina asociada a IECA o ARA II respecto del placebo asociado a IECA o ARA II. De ello, se obtiene que dapagliflozina tiene un mayor costo, pero también una mayor efectividad, dando un QALYs incremental de 0,367 y un ICER incrementado de USD 1 862 en un horizonte de 10 años. Se debe considerar que el análisis económico es según el contexto brasileño.

La ETS elaborada en mayo de 2022 por *Scottish Medicines Consortium (SMC)* evaluó el uso de dapagliflozina en *National Health Service (NHS)* en Escocia para el tratamiento de ERC en pacientes adultos (SMC, 2022). La empresa solicitante de la evaluación envió evidencia a la institución. La ETS emitió una decisión de aceptación con uso restringido de dapagliflozina a pacientes adultos con ERC. La ETS describe entre sus restricciones que los pacientes con ERC tengan una TFG ≥ 25 a < 75 ml/min/1,73 m² al inicio del tratamiento y estén recibiendo alguna IECA o ARA II, salvo que tengan contraindicación o intolerancia a estos medicamentos, y tengan un ratio de albúmina-creatinina en orina de al menos 23 mg/mmol o DM tipo 2 o ambas. Además, resalta que la dapagliflozina no debería ser prescriba si la TFG es menor de 15 ml/min/1,73 m². La decisión de la ETS partió de tres ECA de fase III: DAPA – CKD, DECLARE- TIMI 58, DAPA – HF, siendo el ECA DAPA – CKD el de mayor relevancia, también consideraron las GPC y/o protocolos, entre ellas: NICE, 2021 sobre manejo y evaluación de pacientes con ERC; la guía de NICE sobre manejo de pacientes adultos con DM tipo 2 y la GPC de la Asociación renal de la Unión Europea (*Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 [SGLT-2] Inhibition in Adults with Kidney Disease*). La ETS incluyó la evaluación de costo-utilidad para la población escocesa con ERC, principalmente a partir de los estudios DAPA–CKD y DECLARE-TIMI 58. De los cuales, se obtuvo que entre el primer y quinto año de tratamiento se estimaría un incremento de 12 110 pacientes, por lo que el impacto bruto del presupuesto pasaría de casi USD 592 mil a aproximadamente USD 7 millones 500 mil al año cinco, esta referencia fue considerando el desplazamiento de los medicamentos que actualmente se consumen. Además, el análisis según el modelo económico mostro un QALY incrementado en 0,209 y un ratio de costo eficacia incremental (ICER) de USD 7 621,24, mientras que del análisis en una población de pacientes con ERC y que puedan tener DM tipo 2, se obtiene un ICER dominante para dapagliflozina (económicamente accesible y más efectiva respecto de sus comparadores).

La *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* evaluó la dapagliflozina para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes adultos (NICE, 2022). El informe recomienda dapagliflozina como opción de tratamiento para la enfermedad renal crónica en pacientes adultos, solo si: i) es agregada, como complemento, para optimizar



el tratamiento estándar de la autorización de altas dosis toleradas de IECAs y ARAs, a menos que estén contraindicados; y ii) los pacientes que tengan una TFG ≥ 25 y < 75 ml/min/1,73 m² al inicio del tratamiento y tienen DM tipo 2 o tienen un ratio de albúmina-creatinina en orina ≥ 22,6 mg/mmol. Además, refiere que los cambios o recomendaciones previos a este documento continúan de acuerdo a lo descrito en su momento; sin embargo, a partir de la fecha de este informe rige el uso de dapagliflozina de acuerdo a lo recomendado. NICE considera que dapagliflozina presenta suficiente evidencia clínica y un adecuado análisis de costo-efectividad que facilita su ubicación dentro del rango aceptable de uso de recursos de *la National Health England (NHS)*. La decisión brindada por esta ETS surge a partir de la evidencia de las ECA: DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 y DAPA-HF (Heerspink et al., 2020; Wiviott et al., 2019; McMurray et al., 2019). Estos dos últimos estudios mostraron evidencia de que dapagliflozina fue clínicamente eficaz para pacientes con ERC con comorbilidades añadidas. Sin embargo, el comité de elaboración de la ETS, señaló que la evidencia aun es incierta para pacientes con ERC fuera del ECA DAPA-CKD. La evaluación costo-efectividad de NICE se apoyó en el modelo económico realizado por la compañía farmacéutica de dapagliflozina. Los escenarios del modelo en la supervivencia en general fueron acordes con la TFG y ajustados según la población no incluida en DAPA-CKD. NICE consideró que el modelado hecho por la compañía tenía limitaciones a nivel de la supervivencia en general; sin embargo, concluyó que la estructura del modelo en general era apropiada. Dentro de las estimaciones de costo-efectividad se tuvo que la dapagliflozina resultó costo-efectiva en la población representativa de DAPA-CKD y fue rentable en el subgrupo de pacientes con un ratio albúmina-creatinina inferior a 22,6 mg/mmol y DM tipo 2, mientras que no fue costo-efectiva en el subgrupo de pacientes con un ratio albúmina-creatinina inferior a 22,6 mg/mmol sin DM tipo 2, se obtuvo un ICER de USD 20 699 por QALY ganado.

En febrero del 2022, el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)* publicó una evaluación de los nuevos beneficios activos de dapagliflozina en pacientes con ERC (IQWiG, 2022). Como resultado de esta evaluación, la institución emitió la decisión de aprobación del uso de dapagliflozina. Sin embargo, se ha considerado un ámbito de aplicación para esta decisión, refiriendo que existe evidencia de un beneficio adicional en pacientes con ERC sin síntomas de insuficiencia cardiaca crónica como comorbilidad; pero no se encontró un beneficio adicional en pacientes con ERC con síntomas de insuficiencia cardiaca crónica como comorbilidad. El proceso para la decisión se dio a partir de la solicitud y el expediente brindado por la compañía farmacéutica, la evaluación hecha por IQWiG y algunos criterios necesarios establecidos por la institución. La evidencia que se consideró en el beneficio adicional de dapagliflozina surgió de los ECA DAPA-CKD y DAPA-HF.

La *Haute Autorité de santé (HAS)* de Francia elaboró en octubre de 2021 una evaluación de dapagliflozina para el tratamiento de ERC en pacientes adultos (HAS, 2021). La conclusión de este documento parte de una evaluación rápida aunado a la solicitud de

reembolso hecha por la compañía farmacéutica. Por lo que, esta ETS emitió una decisión favorable de autorización a la comercialización de dapagliflozina para el tratamiento de la ERC en pacientes adultos; sin embargo, este reembolso se encuentra condicionado a paciente con ERC en tratamiento estándar de IECA o ARA II (dosis altas toleradas) con una TFGe entre 25 a 75 ml/min/1,73 m² y un ratio de albumina-creatinina en orina entre 200 a 5000 mg/g y tratamiento farmacológico no controlado de la ERC con IECA o ARA II. La decisión de esta ETS se basó en el análisis de la ECA DAPA-CKD, cuyos resultados surgen de la evaluación de dapagliflozina versus placebo. Sin embargo, la comisión de elaboración de la ETS consideró que el mejor comparador directo de dapagliflozina sería la canagliflozina (medicamento que aún no está respaldado ni comercializado en Francia), por lo que, ante la ausencia de comparación, la dapagliflozina no pudo evaluarse en relación a la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ERC. A la evaluación por HAS se suma el impacto presupuestal para un 6,6 % de la población francesa con las características descritas para el reembolso. Se observó que aproximadamente 134 774 pacientes tratados con gliflozinas a lo largo de tres años generaría un ahorro de aproximadamente USD 72 millones 500 mil, lo que se traduce en la reducción del 1 % de los gastos de seguro médico en esta población específica de pacientes.

Adicionalmente, se incluyó un ECA, DAPA-CKD, este fue multicéntrico, en paralelo de Heerspink et al., que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina, en pacientes con ERC, con o sin diabetes mellitus tipo 2 (Heerspink et al., 2020). La población tuvo las siguientes características, fueron pacientes adultos, con o sin diabetes mellitus tipo 2, y una TFGe entre 25 a 75 ml/min/1,73 m² y un ratio de albúmina-creatinina en orina de 200 a 5000 mg/g. Además, el ECA consideró la administración de dapagliflozina como terapia agregada a los pacientes que se encuentren en tratamiento continuo de IECAs o ARAs II. Se excluyó a pacientes con diabetes mellitus tipo 1, patologías renales crónica como poliquistosis hereditaria, lupus nefrítico, vasculitis asociada a anticuerpos, pacientes en inmunoterapia. El estudio involucró a un total de 4 304 pacientes distribuidos equitativamente en el grupo dapagliflozina y placebo, todos participaron en el análisis final, el cual fue un análisis por intención a tratar (ITT). La media de la edad de los pacientes fue de 61,8 ± 12,1 años, la mayor frecuencia de pacientes fueron 2 669 varones (66,9 %), mientras que la media de la TFGe fue 43,1 ± 12,4 ml/min/1,73 m², por otro lado, 2 906 pacientes (67,5 %) tuvieron el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 28,8 meses. Este ECA tuvo entre sus particularidades el uso de desenlaces compuestos, los cuales tuvieron un seguimiento de 38,2 meses. El desenlace primario compuesto fue definido como tiempo hasta la primera aparición de cualquier evento: la disminución sostenida, de por lo menos el 50 % de la TFGe o ERC terminal o muerte por causa renal o cardiovascular.

De esta manera, el resultado del desenlace primario mostró un HR de 0,61 a favor del grupo dapagliflozina respecto del placebo, este resultado fue estadísticamente



significativo (9,2 % vs. 14,5 %; IC del 95 %: 0,51 a 0,72; $p < 0,001$). Estos resultados fueron consistentes con el análisis a nivel de subgrupo de pacientes con o sin diabetes, donde se encontró que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tuvieron un HR de 0,64 en quienes usaron dapagliflozina respecto del grupo placebo (IC del 95 %: 0,52 a 0,79), mientras que los pacientes sin diabetes obtuvieron un HR de 0,50 en el grupo dapagliflozina respecto del comparador (IC del 95 %: 0,35 a 0,72). Resultados similares se pudieron observar en el análisis preespecificado realizado por Jong et al., sobre el cambio en el ratio albúmina-creatinina en orina. Se obtuvo que los resultados del tratamiento con dapagliflozina mostró un cambio porcentual de la media geométrica del ratio albumina-creatinina en orina, el cual fue estadísticamente significativo en el análisis; sin embargo, el efecto fue notoriamente mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (-35,1 %; IC del 95 %: -39,4 a -30,6; $p < 0,001$) que en aquellos sin diabetes (-14,8 %; IC del 95 %: -22,9 a -5,9; $p = 0,0016$) después del tiempo de seguimiento (p -interacción < 0,001) (Jong et al, 2021).

El resultado del desenlace secundario compuesto: ≥ 50 % de la disminución sostenida de TFGe o alcanzar ERC terminal o muerte renal, tuvo un HR de 0,56 entre el grupo dapagliflozina y su comparador (6,6 % vs. 11,3 %; IC del 95 %: 0,45 a 0,68; $p < 0,001$). Respecto de la evaluación del desenlace compuesto de tiempo-evento de muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca se obtuvo un HR de 0,71 en el grupo dapagliflozina respecto del comparador (4,6 % vs. 6,4 %, IC del 95 %: 0,55 a 0,92; $p < 0,05$). En el ECA, el resultado del tiempo-evento de muerte por cualquier causa dio 247 casos de muerte, en quienes recibieron dapagliflozina se tuvo 101 muertes (4,7 %) y 146 (6,8 %) en el grupo placebo (HR: 0,69; IC del 95 %: 0,53 a 0,88; $p = 0,004$).

Respecto del análisis de algún evento adverso serio (EAS), con un seguimiento de 39,2 meses, se tuvieron un total de 1 362 eventos, de los cuales 633 (29,5 %) se presentaron en el grupo de dapagliflozina y 729 EAS (33,9 %) en el placebo, siendo estos valores estadísticamente significativos ($p = 0,002$).

Del análisis crítico que se realizó sobre el ECA según la herramienta RoB 2.0 para ECA en paralelo, se tuvo que el ECA DAPA-CKD tuvo un bajo riesgo de sesgo. Sin embargo, el ECA tiene como limitación la detención temprana del seguimiento especificado en el protocolo, esto debido a la decisión del comité y a los resultados del análisis interino, este hecho pudo sobreestimar el efecto de los beneficios del tratamiento; sin embargo, los resultados obtenidos del ECA, se apoyan de los análisis preespecificados para determinados subgrupos de población, tales como: el análisis preespecificado del cambio de la TFGe que mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos de pacientes con o sin diabetes (Heerspink et al., 2021). Sin embargo, al ser estos análisis exploratorios y no formar parte del objetivo de un ECA, los resultados tienen limitaciones, dando una certeza de la evidencia poco sólida sobre eficacia y



seguridad a nivel de estos subgrupos. Además, estos estudios preespecificados también fueron financiados por la industria farmacéutica, Astrazeneca.

Entre otras limitaciones se tiene al desenlace primario compuesto, el cual puede sobreestimar el efecto del medicamento, en especial si la magnitud del efecto es diferente entre los desenlaces individuales. Además, este tipo de desenlaces predispone a obtener resultados significativos (Cordoba et al., 2010). También se debe considerar que este ECA excluyó pacientes con patologías inmunitarias, enfermedad renal poliquística hereditaria y diabetes mellitus tipo 1. Asimismo, la población en estudio se inclina por una etnia (asiáticos 34 %), no considerando pacientes con mayor riesgo o complicaciones de ERC, como los pacientes afroamericanos. Finalmente, este ECA recibió fondos y estuvo integrada por miembros de la industria farmacéutica elaboradora de dapagliflozina, lo que podría llevar a un sesgo de publicación a favor de dapagliflozina.

A partir de la información previamente descrita, se tomaron en cuenta los siguientes argumentos para la toma de decisión sobre dapagliflozina: i) en EsSalud, los pacientes con enfermedad renal crónica son tratados con IECAs o ARAs II; sin embargo, ese tipo de tratamientos puede no generar respuesta, incluso a la prescripción de dosis máximas toleradas de autorización; ii) las GPC incluidas recomiendan entre las opción de tratamiento el uso de los inhibidores del SGLT-2 cuando se hayan agotado previamente los esquemas de tratamiento disponibles, aunque estas recomendaciones brindan información parcial a la PICO de interés, debido a que no expresan, *per se*, el uso de dapagliflozina; iii) las ETS incluidas recomendaron el uso de dapagliflozina para pacientes adultos con enfermedad renal crónica, con y sin diabetes mellitus tipo 2, pero condicionaron su comercialización y uso a parámetros de la función renal como la tasa de filtración glomerular y el ratio albumina-creatinina en orina. Del análisis económico, las ETS concuerdan que el impacto presupuestario de dapagliflozina es compensable con su efectividad y la reducción de costos a largo plazo, esto de acuerdo al contexto de cada país; iv) la evidencia proveniente del ECA DAPA-CKD, reportó que dapagliflozina frente a placebo más terapia estándar (IECA o ARA II), tuvo resultados favorables en la tasa de mortalidad, en el retraso del deterioro de la función renal y en los eventos adversos poco frecuentes y no graves en pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimada ≥ 25 a < 75 ml/min/1,73 m² y un ratio albúmina-creatinina de > 30 mg/mmol. Con todo esto, se debe considerar que, en el contexto de EsSalud, la enfermedad renal crónica implica una progresión del deterioro renal, por lo tanto, el control o enlentecimiento del daño permitiría a largo plazo un retraso hacia una enfermedad renal terminal (reemplazo renal sustituto) o una reducción de muerte por causa renal o cardiovascular, lo que generaría beneficios clínicos en esta población de pacientes y menor uso de recursos en la institución.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de dapagliflozina en la población específica de pacientes con enfermedad renal crónica, asociada a la terapia medica tolerada, de IECAs o ARA II, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuidad de aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y a la evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Kidney Fund. (2023). La Enfermedad Renal Crónica (ERC). American Kidney Fund. <https://www.kidneyfund.org/es/>

Alshnbari, A. S., Millar, S. A., O'Sullivan, S. E., & Idris, I. (2020). Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Endothelial Function: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 11(9), 1947–1963. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00885-z>

Bai, Z., Xie, T., Liu, T., Chen, Z., Yu, L., Zhang, C., Luo, J., Chen, L., Zhao, X., & Xiao, Y. (2022). An integrated RNA sequencing and network pharmacology approach reveals the molecular mechanism of dapagliflozin in the treatment of diabetic nephropathy. *Frontiers in endocrinology*, 13, 967822. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.967822>

Bhatt, D. L., Szarek, M., Pitt, B., Cannon, C. P., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Lewis, J. B., Riddle, M. C., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Cherney, D. Z. I., Dwyer, J. P., Scirica, B. M., Bailey, C. J., Díaz, R., Ray, K. K., Udell, J. A., Lopes, R. D., Lapuerta, P., Steg, P. G., ... SCORED Investigators (2021). Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*, 384(2), 129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>

Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. Dec 2010, 182: E839-842; doi: 10.1503/cmaj.090449

Canada's drug and health technology agency – CADTH (2023). “Dapagliflozin”. <https://www.cadth.ca/dapagliflozin-3>

Cannon, C. P., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Mancuso, J., Huyck, S., Masiukiewicz, U., Charbonnel, B., Frederich, R., Gallo, S., Cosentino, F., Shih, W. J., Gantz, I., Terra, S. G., Cherney, D. Z. I., McGuire, D. K., & VERTIS CV Investigators (2020). Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 383(15), 1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>

Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2023. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2023.

Cherney, D. Z. I., Dekkers, C. C. J., Barbour, S. J., Cattran, D., Abdul Gafor, A. H., Greasley, P. J., Laverman, G. D., Lim, S. K., Di Tanna, G. L., Reich, H. N., Vervloet, M. G., Wong, M. G., Gansevoort, R. T., Heerspink, H. J. L., & DIAMOND investigators (2020). Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(7), 582–593. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30162-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30162-5)



Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. (2010). Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*, 375(9731), 2073-2081.



Collins, A. J., Foley, R. N., Herzog, C., Chavers, B., Gilbertson, D., Ishani, A., Kasiske, B., Liu, J., Mau, L. W., McBean, M., Murray, A., St Peter, W., Guo, H., Gustafson, S., Li, Q., Li, S., Li, S., Peng, Y., Qiu, Y., Roberts, T., ... Agodoa, L. (2011). US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 57(1 Suppl 1), A8–e526. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.10.007>



Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC (2022, octubre). “Ampliação de uso de medicamento beneficia tratamento de pacientes com doença renal crônica no SUS”. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/ampliacao-de-medicamento-beneficia-tratamento-de-pacientes-com-doenca-renal-cronica-no-sus>



Cordoba, G., Schwartz, L., Woloshin, S., Bae, H., & Gøtzsche, P. C. (2010). Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, c3920. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3920>

de Boer, I. H., Caramori, M. L., Chan, J. C., Heerspink, H. J., Hurst, C., Khunti, K., ... & Rossing, P. (2020). KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney international*, 98(4), S1-S115.

EMA. (2023, 21 agosto). ForXiga - European Medicines Agency. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>

FDA (2021). Farxiga- FDA approves treatment for chronic kidney disease. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease>

Foreman, K. J., Marquez, N., Dolgert, A., Fukutaki, K., Fullman, N., McGaughey, M., Pletcher, M. A., Smith, A. E., Tang, K., Yuan, C. W., Brown, J. C., Friedman, J., He, J., Heuton, K. R., Holmberg, M., Patel, D. J., Reidy, P., Carter, A., Cercy, K., Chapin, A., ... Murray, C. J. L. (2018). Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*



(London, England), 392(10159), 2052–2090. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)

Fu, H., Liu, S., Bastacky, S. I., Wang, X., Tian, X. J., & Zhou, D. (2019). Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Molecular metabolism*, 30, 250–263. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.10.005>

Haute Autorité de Santé - HAS (2023). "Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC)". HAS guideline 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc

Haute Autorité de Santé - HAS (2021). "FORXIGA (dapagliflozine)". https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine

Herrington, W.G, Frankel, A.H. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease (2021). Available from ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA_guideline_SGLT2i_in_adults_with_kidney_disease_v1_18.10.21.pdf



Heerspink, H. J. L., Jongs, N., Chertow, G. M., Langkilde, A. M., McMurray, J. J. V., Correa-Rotter, R., Rossing, P., Sjöström, C. D., Stefansson, B. V., Toto, R. D., Wheeler, D. C., Greene, T., & DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2021). Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 9(11), 743–754. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00242-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00242-4)



Heerspink, H. J. L., Stefansson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., Mann, J. F. E., McMurray, J. J. V., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A. M., Wheeler, D. C., & DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*, 383(15), 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>



Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. (2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 11(7), e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>



IETSI-EsSalud. 2022. "Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (FEVI menor o igual a 40 %) y clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada" Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 049–DETS–IETSI-2022. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/02/Dict.-049_DETS-2022.pdf

Institute for Quality and Efficiency in Health Care – IQWiG (2022, febrero). "[A21-109] Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) - Nutzenbewertung gemäß §". <https://www.iqwig.de/projekte/a21-109.html>

Jongs, N., Greene, T., Chertow, G. M., McMurray, J. J. V., Langkilde, A. M., Correa-Rotter, R., Rossing, P., Sjöström, C. D., Stefansson, B. V., Toto, R. D., Wheeler, D. C., Heerspink, H. J. L., & DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2021). Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the

DAPA-CKD trial. The lancet. Diabetes & endocrinology, 9(11), 755–766.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00243-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00243-6)

Karalliedde, J., Winocour, P., Chowdhury, T. A., De, P., Frankel, A. H., Montero, R. M., ... & Bain, S. C. (2022). Clinical practice guidelines for management of hyperglycaemia in adults with diabetic kidney disease. *Diabetic Medicine*, 39(4), e14769.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (2013). *Kidney Int Suppl*; 3: S1-S150.

Kovesdy C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney international supplements*, 12(1), 7–11.
<https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>

Liew, A., Bavanandan, S., Prasad, N., Wong, M. G., Chang, J. M., Eiam-Ong, S., Hao, C. M., Lim, C. Y., Lim, S. K., Oh, K. H., Okada, H., Susantitaphong, P., Lydia, A., Tran, H. T. B., Villanueva, R., Yeo, S. C., & Tang, S. C. W. (2020). Asian Pacific Society of Nephrology Clinical Practice Guideline on Diabetic Kidney Disease - Executive Summary. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 25 Suppl 2, 3–11.
<https://doi.org/10.1111/nep.13763>

Mancini, G. J., O'Meara, E., Zieroth, S., Bernier, M., Cheng, A. Y., Cherney, D. Z., ... & Zimmerman, D. (2022). 2022 Canadian Cardiovascular Society guideline for use of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for cardiorenal risk reduction in adults. *Canadian Journal of Cardiology*, 38(8), 1153-1167.

McMurray, J. J., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., ... & Langkilde, A. M. (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995-2008.

Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (MINSa / CDC) (2023). Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los Años de Vida Saludables Perdidos 2019.
<https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/6280.pdf>

Ministerio de Salud (2022). Guía Nacional de Manejo de la Enfermedad Renal Crónica en adultos en el Primer Nivel de Atención. Argentina

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social - Dirección General de Vigilancia de la Salud. Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles (2022). Guía de Práctica Clínica Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención. Asunción, Paraguay.

National Institute for Health and Care Excellence - NICE (2022). "Type 2 diabetes in adults: management". NICE guideline (NG28) 2015.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>

National Institute for Health and Care Excellence – NICE (2022, marzo). "Dapagliflozin for treating chronic kidney disease".
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta775/resources/dapagliflozin-for-treating-chronic-kidney-disease-pdf-82611498049477>

National Institute for Health and Care Excellence - NICE (2021). "Chronic Kidney Disease: Assessment and Management". NICE guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>

Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondu, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., Matthews, D. R., & CANVAS Program Collaborative Group (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 377(7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>

Neuen, B. L., Young, T., Heerspink, H. J. L., Neal, B., Perkovic, V., Billot, L., Mahaffey, K. W., Charytan, D. M., Wheeler, D. C., Arnott, C., Bompont, S., Levin, A., & Jardine, M. J. (2019). SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(11), 845–854. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6)



R.D. N 4894-2023-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA (2023). Seguridad de los productos farmacéuticos que contienen inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina) y asociaciones. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Modificaciones/2023/M03-23_INHIBIDORES.pdf



R.D. emitidas por DPF - DIGEMID. (octubre 2023). <https://www.digemid.minsa.gob.pe/resolucionesDirectorales/Principal/ResolucionesDPF.aspx>

Organización Mundial de la Salud (OMS). Mortality and global health estimates: Causes of death; Projections for 2015–2030; Projection of death rates. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.PROJRATEWORLD?lang=en> (accessed 29 June, 2016).

Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud (PNUME), aprobado por Resolución Ministerial N° 633-2023/ MINSA. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>

Petitorio farmacológico Essalud. (2023). IETSI. <https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/>

Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompont, S., Heerspink, H. J., Charytan, D. M., ... & Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295-2306.

Registro Sanitario Productos farmacéuticos (octubre, 2023). <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas>

Rico, J., Anaya, M., Lopera, J., Montejo, J., Daza, R., de la Espriella, V., ... & Mario, C. (2021). Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética.

Rossing, P., Caramori, M. L., Chan, J. C., Heerspink, H. J., Hurst, C., Khunti, K., & de Boer, I. H. (2022). KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International*, 102(5), S1-S127.

Sá J, Canani L, Rangel E, Bauer A, Marcio Lauria, Escott G, Zelmanovitz T, Silveiro S, Bertoluci M. Doença renal do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-18

Saadi, G., & El Nahid, M. S. (2020). Renal Disease Burden in Sample Countries from Five Continents. *Int. J. Nephrol. Kidney Failure*, 6.

Sawaf, H., Thomas, G., Taliercio, J. J., Nakhoul, G., Vachharajani, T. J., & Mehdi, A. (2022). Therapeutic Advances in Diabetic Nephropathy. *Journal of clinical medicine*, 11(2), 378. <https://doi.org/10.3390/jcm11020378>

Sistema SAP – EsSalud (2023). “Sistema Informático SAP - EsSalud.”

Scottish Medicines Consortium – SMC (2022). “Dapagliflozin (Forxiga)”. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-full-smc2428/>

Urbanek, K., Cappetta, D., Bellocchio, G., Coppola, M. A., Imbrici, P., Telesca, M., Donniacuo, M., Riemma, M. A., Mele, E., Cianflone, E., Naviglio, S., Conte, E., Camerino, G. M., Mele, M., Bucci, M., Castaldo, G., De Luca, A., Rossi, F., Berrino, L., Liantonio, A., ... De Angelis, A. (2023). Dapagliflozin protects the kidney in a non-diabetic model of cardiorenal syndrome. *Pharmacological research*, 188, 106659. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106659>

Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet (London, England)*, 389(10075), 1238–1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)

Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., Sabatine, M. S., ... DECLARE–TIMI 58 Investigators (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Furtado, R. H. M., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., & Sabatine, M. S. (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet (London, England)*, 393(10166), 31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E., & EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir dapagliflozina debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad renal crónica [§] que se encuentren con <u>tratamiento estándar de dosis máximas de autorización según tolerancia</u> de IECA o ARA II [§]
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	<p>Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica confirmado a través de la historia clínica, reporte laboratorio (creatinina, proteína en orina, entre otros). - Catalogado como paciente crónico de la enfermedad renal, según los criterios de KDIGO (se debe presentar en el expediente los resultados de laboratorio que confirmen la localización del estadiaje renal). - Paciente debe encontrarse en tratamiento estándar de dosis máximas de autorización según tolerancia, salvo intolerancia o contraindicación, de IECAs o ARAs II, información que debe estar registrada en la historia clínica por el médico especialista. - Paciente con TFGe[§] entre 25 a 75 ml/min/1,73 m² y RACo[§] entre 200 a 5000 mg/g. - Ausencia de contraindicación de uso de gliflozinas, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID[€].
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del	<p>Presentar la siguiente información cada 6 meses después de iniciado el tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico y parámetros de función renal del paciente por el médico tratante* (estadiaje renal, perfil renal, respuesta clínica[€])



<p>tratamiento[§] con el Anexo Nº 07</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización por cualquier causa, hospitalización por causa renal, mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa renal; según corresponda. - Datos de la duración del tratamiento. - Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM[§]) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia[¶] del centro asistencial de corresponder.
<p>Criterios para la suspensión del medicamento[§]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Negativa de uso por parte del paciente - Ingreso a terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal)[¶] - Toxicidad inaceptable. - Cetoacidosis diabética, gangrena de Fournier, infecciones del tracto urinario, amputación en miembros inferiores, entre otros según información de la etiqueta del producto.

*El médico especialista en nefrología o endocrinología.

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

¶ Enfermedad renal crónica: TFGe < 60ml/min/1,73 m² o RACo ≥ 30 mg/g o marcadores de daño renales o ambos, que se mantiene por lo menos tres meses. Sin tratamiento renal sustituto (no diálisis). Pacientes con o sin diabetes mellitus tipo 2.

§ IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

¶ TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; RACo: ratio albúmina-creatinina en orina o su equivalente en albuminuria en orina de 24 horas

¶ Contraindicaciones: a) hipersensibilidad a los principios activos y/o alguno de los excipientes incluidos en la sección; b) hipersensibilidad a algún agente de los inhibidores del SGLT-2; e c) hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave).

¶ Respuesta clínica: control de los niveles de la presión arterial, entre otros.

¶ RAM: reacción adversa a medicamentos.

¶ Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

(http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnico/RS_002-1ETS1-2019.pdf)



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de octubre de 2023	
Estrategia	#1 (Renal Insufficiency[Mesh] OR Renal Insufficien*[tiab] OR Kidney Insufficien*[tiab] OR Renal Failure[tiab] OR Kidney Failure[tiab] OR Chronic Renal[tiab] OR Chronic Kidney[tiab] OR End-Stage Renal[tiab] OR ESRD[tiab] OR Renal Disease[tiab] OR Kidney Disease[tiab]) AND (Dapagliflozin[Supplementary Concept] OR Dapagliflozin[tiab] OR Farxiga[tiab] OR Forxiga[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	147

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de octubre de 2023	
Estrategia	#1 MH Renal Insufficiency	196
	#2 (Renal NEAR/1 Insufficien*):ti,ab,kw	7001
	#3 (Kidney NEAR/1 Insufficien*):ti,ab,kw	79
	#4 (Renal NEAR/1 Failure):ti,ab,kw	7646
	#5 (Kidney NEAR/1 Failure):ti,ab,kw	16504
	#6 (Chronic NEAR/1 Renal):ti,ab,kw	3235
	#7 (Chronic NEAR/1 Kidney):ti,ab,kw	11561
	#8 (End-Stage NEAR/1 Renal):ti,ab,kw	5366
	#9 ESRD:ti,ab,kw	2346
	#10 (Renal NEAR/1 Disease):ti,ab,kw	7671
	#11 (Kidney NEAR/1 Disease):ti,ab,kw	16220

#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	37885
#13	Dapagliflozin:ti,ab,kw	1893
#14	Farxiga:ti,ab,kw	6
#15	Forxiga:ti,ab,kw	117
#16	#13 OR #14 OR #15	1897
#17	#12 AND #16	351



Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 8 de octubre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 Dapagliflozin OR Farxiga OR Forxiga [Words]	17

