

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

DAPAGLIFLOZINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°3

Fecha de realización: Junio a Julio 2021

Fecha de publicación: Agosto 2021



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 3:

Dapagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II . Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-respuesta-rapida>

Autores:

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)

Contacto: *conetec.msal@gmail.com*

Conflictos de interés: No se presentaron.

Entidad convocada:

Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

La diabetes mellitus tipo II es una enfermedad de alta prevalencia e incidencia creciente, encontrándose entre las primeras causas de morbilidad a nivel mundial. Sin embargo, existen múltiples tratamientos para esta condición con distintos niveles de eficacia, perfiles de seguridad y costos. El tratamiento inicial consiste en medidas higiénico-dietéticas, actividad física, y posteriormente en caso de requerirse, la adición de tratamiento farmacológico, dependiendo de los niveles de hemoglobina glicosilada. La dapagliflozina pertenece a la familia de fármacos inhibidores del SGLT-2 cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear la reabsorción de glucosa del segmento S1 del túbulo contorneado proximal, incrementando la excreción renal de glucosa.

En cuanto a la revisión de la evidencia científica, el análisis incluyó nueve estudios. Evidencia proveniente de un ensayo clínico aleatorizado de calidad adecuada muestra que el uso de dapagliflozina sola o combinada con otros hipoglucemiantes y sumada al tratamiento habitual es mejor que placebo para el desenlace combinado de prevención de la pérdida de filtrado glomerular (estimada de al menos 50%), enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica (definida con una tasa de filtración glomerular estimada de 25 a 75 ml/minuto por 1,73 m² de superficie corporal y una relación albúmina/creatinina en orina de 200 a 5000 mg/g).

El resto de los hallazgos sobre la eficacia y seguridad de la dapagliflozina de este informe están en concordancia las conclusiones del Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°08 de CONETEC para el subgrupo de los inhibidores de SGLT-2. A raíz de los resultados de este informe sobre este fármaco para la indicación evaluada, la actualización sobre el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°08 de CONETEC es el siguiente:

- Se sugiere la inclusión/cobertura de dapagliflozina exclusivamente en el grupo de pacientes adultos (no gestantes) con DMT 2 y enfermedad renal crónica en tratamiento con metformina y sulfonilureas, o sulfonilureas solas, y que necesiten la adición de otro fármaco.*

*para más información se sugiere revisar Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf.

ÍNDICE

Contexto y Justificación	Pág. 6
Introducción	Pág. 6
Objetivo y preguntas de investigación y cobertura	Pág. 6
Métodos	Pág. 7
Búsqueda bibliográfica	Pág. 7
Pregunta pico y criterios de elegibilidad de los estudios	Pág. 8
Resultados	Pág. 8
Evidencia Clínica	Pág. 8
Conclusiones	Pág. 12
Anexo	Pág. 13
Referencias	Pág. 16

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud (CONETEC) publicó en 2019 el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°08 sobre el tratamiento farmacológico en diabetes mellitus tipo II, dentro del cual se encontraba la evaluación de los inhibidores del SGLT-2. Dapagliflozina en la indicación aquí presentada fue una de las tecnologías que quedó en segunda instancia en el proceso de priorización en 2020 para ser evaluadas por CONETEC: en tal sentido, se procedió a la realización de un informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias sobre esta opción terapéutica en el marco de cobertura del sistema de salud argentino.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad de alta prevalencia e incidencia crecientes, encontrándose entre las primeras causas de morbi-mortalidad a nivel mundial.¹ Sin embargo, existen múltiples tratamientos para esta condición con distintos niveles de eficacia, perfiles de seguridad y costos. Su base fisiopatológica consiste en un desorden metabólico crónico caracterizado por niveles de glucosa en la sangre persistentemente elevados, debido a la alteración en la secreción y/o acción de la insulina. La DMT2 se caracteriza por resistencia insulínica, que habitualmente se acompaña de un déficit relativo de insulina. Sin el adecuado tratamiento, la enfermedad puede provocar complicaciones e incrementar el riesgo de muerte prematura. Entre las posibles complicaciones se incluyen el daño cardiovascular, accidentes cerebrovasculares (ACV), insuficiencia renal, amputación de piernas, pérdida de visión y daños neurológicos.¹⁻³

El tratamiento inicial consiste en medidas higiénico-dietéticas, actividad física, y posteriormente, en el agregado de tratamientos farmacológicos, dependiendo de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c).¹ Si bien el adecuado control glucémico es prioridad en el seguimiento de pacientes con DMT2, su control intensivo todavía presenta dudas sobre su impacto a largo plazo en la reducción de la mortalidad global, eventos cardiovasculares u otras complicaciones severas.^{4,5}

La Dapagliflozina pertenece a la familia de fármacos inhibidores del SGLT-2 cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear la reabsorción de glucosa del segmento S1 del túbulo contorneado proximal, incrementando la excreción renal de glucosa.⁶ Los inhibidores de SGLT-2 se encuentran en las células del hígado y el cerebro, también son capaces de prevenir potencialmente el ingreso de glucosa en estos tejidos. Los inhibidores de SGLT-2 evitan la reabsorción de más del 90% de glucosa filtrada a través de la membrana basal glomerular. La dapagliflozina se administra por vía oral a una dosis diaria habitual de 10 mg, en una sola toma en cualquier horario.⁶ La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) aprobaron la dapagliflozina en 2014 como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con DMT2.⁷⁻⁹ Sin embargo, la FDA y EMA emitieron en 2018 un aviso sobre la asociación entre el uso de los SGLT-2 en pacientes con DMT2 y el riesgo de amputación de miembros inferiores e infecciones urinarias. Adicionalmente, la FDA emitió en 2016 un aviso sobre la asociación del uso de dapagliflozina y fallo renal.¹⁰ En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó la comercialización de dapagliflozina en 2016.¹¹ En todos los casos se aprobó como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con DMT2, solo en pacientes con intolerancia a metformina y combinado con otros hipoglucemiantes cuando con estos no se obtiene un adecuado control glucémico.

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es actualizar, en base a las posibles nuevas evidencias, el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°08 de CONETEC sobre el tratamiento farmacológico en diabetes mellitus tipo 2 respecto de la eficacia y seguridad de dapagliflozina.

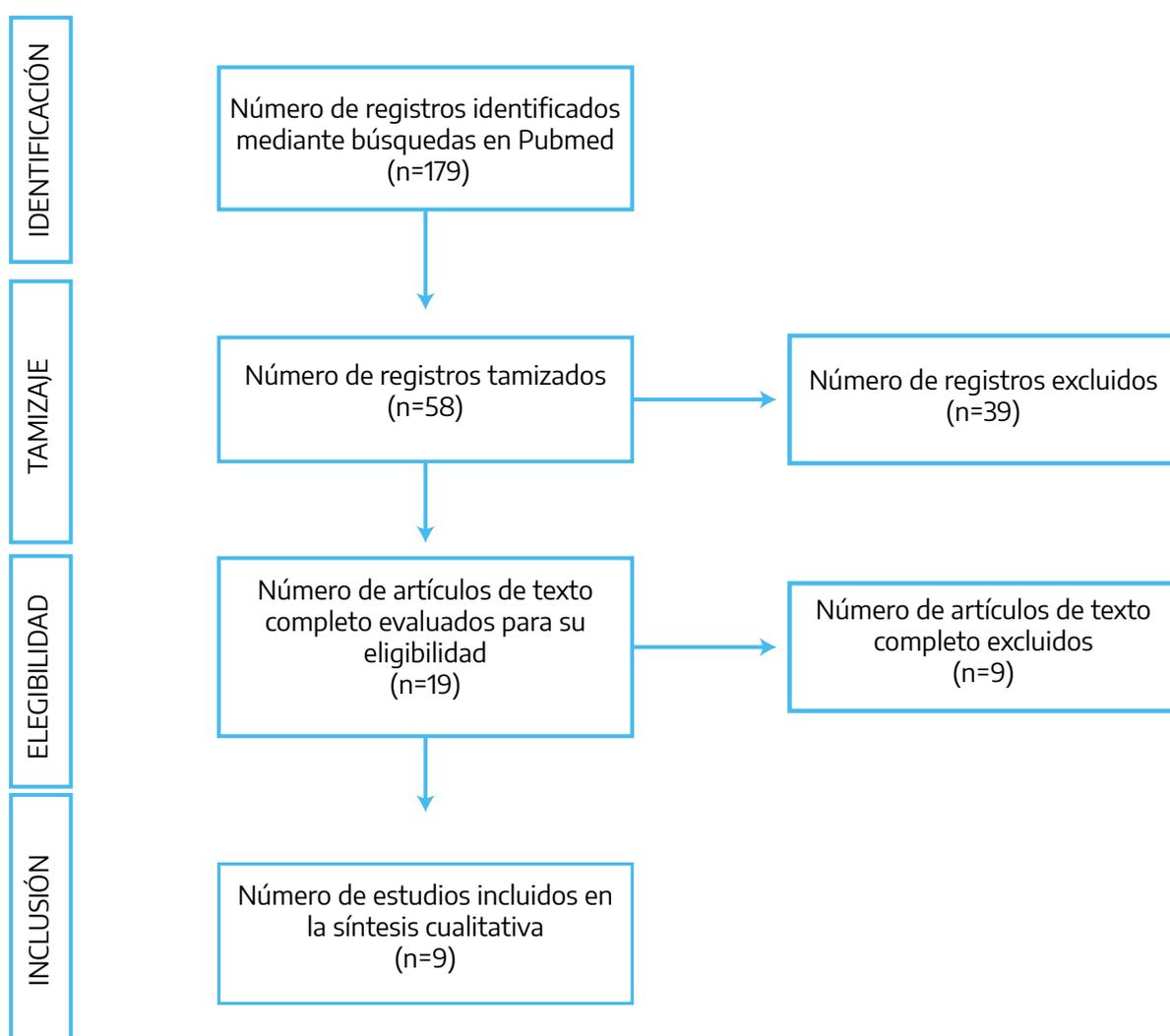
MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination-University of York*), Cochrane, Clinicaltrials.gov, etc.

Se buscó en Pubmed hasta el 6 de julio del 2021 con la siguiente estrategia de búsqueda: (Diabetes Mellitus[Mesh] OR Diabetes[tiab] OR Diabetic*[tiab]) AND (dapagliflozin [Supplementary Concept] OR Dapagliflozin*[tiab] OR Farxiga[tiab] OR Forxiga[tiab]). Filtros: E Controlados, ECA, EC Pragmáticos, últimos 5 años (2016-2021)

Figura 2. Diagrama de flujo.



PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS.

El presente reporte de evidencia se basó en la pregunta PICO definida por los siguientes criterios:

Población	Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, refractarios o intolerantes a metformina en monoterapia.
Intervención y comparadores	Dapagliflozina sola o combinada con SU, TZD, DPP-4, SGLT-2, GLP-1, insulina y análogos de insulina, en monoterapia o combinadas entre ellas o con metformina. Comparadores Metformina más alguna de las intervenciones mencionadas, placebo.
Puntos finales relevantes	Eficacia: reducción de la mortalidad global y de origen cardiovascular, reducción de complicaciones macro y microvasculares, calidad de vida, y reducción de la concentración de HbA1c (en orden decreciente de importancia). Seguridad: Incidencia de eventos adversos graves, incidencia de hipoglucemias frecuentes y/o severas
Diseño de estudios	ECA finalizados luego de la fecha de búsqueda de los estudios incluidos en Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°08 de CONETEC, que actualicen la evidencia para el tratamiento de diabetes mellitus tipo II con respecto a los desenlaces considerados de interés.
Criterios de Exclusión	Ninguno

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Se incluyeron 9 artículos que resultaron pertinentes para el análisis de alguno de los desenlaces preespecificados, en el contexto descrito en la pregunta de investigación. Las características principales de los estudios incluidos se presentan en el Anexo Tabla 1.

Desenlaces clínicos cardiovasculares

Wiviott y cols. publicaron en 2019 un ECA de no inferioridad con el objetivo de evaluar los efectos de la dapagliflozina sobre los resultados cardiovasculares y renales en pacientes con DMT2 que tenían o estaban en riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (definida como cardiopatía isquémica clínicamente evidente, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica).¹² La intervención correspondió a dapagliflozina 10 mg/día en combinación con un agente hipoglucemiante frente a placebo sumado un agente hipoglucemiante. La elección del agente hipoglucemiante estaba a cargo del médico tratante y las opciones fueron la metformina, insulina, sulfonilureas, DPP-4 y agonistas GLP-1. Establecieron como criterio preespecificado para la no inferioridad (límite superior del IC 95% <1,3; P<0.001 para no inferioridad) un primer desenlace compuesto por muerte debida a causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebro vascular (ACV) isquémico. Definieron como desenlace primario de seguridad la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE, su sigla del inglés *Major Adverse Cardiovascular Events*) definido como muerte cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca. Como desenlace secundario consideraron la incidencia de eventos renales (desenlace compuesto por caída del filtrado glomerular \geq 40%, nuevo estadio terminal de enfermedad renal o muerte de causa renal). Se incluyeron 17.160 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o múltiples factores de riesgo

de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que fueron seguidos durante una mediana de 4,2 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos para el primer desenlace de eficacia, aunque cumplió con los criterios de no inferioridad establecidos (HR 0,93; IC95% 0,84 a 1,03; p 0,17). Encontraron diferencias estadísticamente significativas para la incidencia de MACE en favor de dapagliflozina (4,9% vs. 5,8%; HR 0,83; IC95% 0,73 a 0,95; p 0,005). Al descomponer el desenlace, la reducción en la hospitalización mantuvo la significancia estadística para el grupo intervención, mientras que no fue así para mortalidad cardiovascular (HR 0,73; IC95% 0,61 a 0,88 y HR 0,98; IC95% 0,82 a 1,17, respectivamente). La incidencia de eventos renales fue del 4,3% en el grupo con dapagliflozina y de 5,6% en el grupo placebo, representando una diferencia estadísticamente significativa (HR 0,76; IC95%: 0,67 a 0,87).

Docherty y cols. publicaron en 2020 un análisis post hoc, con el objetivo de determinar si los beneficios de la dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca, fracción de eyección reducida y DMT2, que participaron en el ensayo DAPA-HF difería según la terapia de reducción glucémica de base (TRG) o en aquellos sin TGR.¹³ La intervención consistió en administrar dapagliflozina 10 mg/día en pacientes con tratamientos hipoglucemiantes (metformina, sulfonilureas, DPP-4, GLP 1 e insulina), solos o combinados, mientras que el grupo control consistió en pacientes con tratamiento hipoglucemiante más placebo. El desenlace evaluado fue la combinación de la incidencia del empeoramiento de la falla cardíaca (empeoramiento de la insuficiencia cardíaca [IC] u hospitalización por IC) o muerte por causa cardiovascular. Se incluyeron 2.139 pacientes del estudio original que presentaban DMT2, de los cuales los pacientes con dapagliflozina como TRG obtuvieron una reducción estadísticamente significativa frente a placebo en los desenlaces (HR 0,72; IC95%: 0,58 a 0,88), mientras que no se observó esta diferencia en aquellos sin TGR frente a placebo (HR 0,86; IC95%: 0,60 a 1,23). La combinación de dapagliflozina con metformina frente a placebo obtuvo la mayor reducción en el desenlace compuesto evaluado (HR 0,67; IC95%: 0,51 a 0,88); sin embargo, no se observaron diferencias para este desenlace con la asociación de las otras clases de fármacos.

Otros desenlaces

Giugliano y cols. publicaron en 2021 un ECA con el objetivo de evaluar el reemplazo de un régimen de bolo de insulina basal con una combinación fija de insulina más GLP-1 o una combinación de insulina basal más SGLT-2, en pacientes con DMT2 durante 6 meses.¹⁴ Incluyó tanto pacientes hospitalizados como ambulatorios en un solo centro de Italia, que presentaran control glucémico inadecuado (HbA1c >7,5%), con o sin metformina. La intervención consistió en una combinación de proporción fija de insulina basal más GLP-1RA (combinación fija) y el comparador una combinación de insulina basal más SGLT-2. También contó con un grupo control activo que consistió en pacientes DMT2 que continuaron el regimen con bolos de insulina basal con su atención habitual (tres inyecciones de análogo rápido de insulina en las comidas y una inyección de insulina basal antes de acostarse). El desenlace de eficacia principal fue el cambio desde el inicio del estudio en la HbA1c (basal 8,6%, similar entre los grupos) a los 6 meses. Se incluyeron 405 pacientes, con una media de 62 años (+/- 10), siendo el 31% hombres y donde para el grupo con SGLT-2 un total de 37 estaban con canagliflozina, 33 con empagliflozina y 32 con dapagliflozina. La mediana de cambio en la HbA1c basal fue de -0,6%, -0,6% y -0,7% para el grupo con bolos, combinación fija y asociado a SGLT-2, respectivamente. La diferencia de media en la HbA1c entre la combinación fija y el bolo fue de -0,09% (IC95%: -0,18 a 0,28), mientras que entre la combinación con SGLT-2 y el bolo fue de 0,08% (IC95%: -0,10 a 0,25).

Heerspink y cols. publicaron en 2020 un ECA con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina 10 mg/día solo o combinado con otros hipoglucemiantes frente a placebo sumado al tratamiento habitual en enfermedad renal crónica, independientemente de tener o no DMT2.¹⁵ Se incluyeron 4.304 pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada de 25 a 75 ml/minuto por 1,73 m² de superficie corporal y una relación albúmina/creatinina en orina (con albúmina medida en miligramos y creatinina medida en gramos) de 200 a 5000. El resultado primario fue una combinación de una disminución sostenida en la TFG estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares. En el subgrupo de pacientes con DMT2 (n=2.906; 67,5%) el empleo de dapagliflozina obtuvo una estabilización del daño renal, con una reducción significativa respecto a placebo para el desenlace primario combinado (HR 0,64; IC95%: 0,52 a 0,79). El comité de seguimiento de datos independiente recomendó detener el ensayo debido a su eficacia.

Pollock y cols. publicaron en 2019 un ECA con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad de la dapagliflozina sola o en combinación con saxapliptina frente a placebo en pacientes con DMT2 y enfermedad renal moderada a severa, con un seguimiento de 24 semanas.¹⁶ Incluyó como población (n=448) pacientes

adultos con deficiente control glucémico a pesar de tener dosis óptimas de hipoglucemiantes (HbA1c: 7-11%) y enfermedad renal caracterizada por relación albúmina/creatinina urinarias (UACR) de 30 a 3500 mg/g y tasa de filtrado glomerular (TFG) de 25 a 75 ml/min/1,73m². La población incluida presentaba una edad promedio de 64,7 años (+/- 8,5), con una HbA1c media al inicio del estudio de 8,6% (+/- 1.2) en el grupo placebo, de 8,4% (+/-1) en el grupo con dapagliflozina y 8,2% (+/-1) en el grupo dapagliflozina-saxagliptina y una TFG media cercana a 50 ml/min/1,73 m² (similar en las 3 ramas). Los pacientes recibían como tratamiento habitual al inicio del estudio: insulina (72% en ambos grupos), metformina (grupo placebo 53%, grupo dapagliflozina 59%), y sulfonilureas (placebo 39%, dapagliflozina 27%). Para la comparación entre dapagliflozina-saxagliptina frente a placebo se observó una modesta reducción en el porcentaje de cambio en la HbA1c medio a 24 semanas (OR -0,58%; IC95%: -0,80 a -0,37). Lo mismo pasó para la comparación dapagliflozina frente a placebo (OR -0,16% (IC95% -0,38 a 0,05, p=0,142). Se reportó como desenlace exploratorio la proporción de pacientes que alcanzaron un objetivo de HbA1c <7%, donde dapagliflozina obtuvo un 15% (21/140) frente a placebo 10,3% (15/145) (OR 1,7, IC 95%: 0,8 a 3,8, p=0,17).

Henry y cols. publicaron en 2018 un ECA con el objetivo de comparar los efectos del agregado de dapagliflozina frente a placebo sobre el perfil glucémico de 24 hs en adultos con DMT2 no controlada, bajo tratamiento con insulina o metformina (en monoterapia o asociadas a otros hipoglucemiantes) a las cuatro semanas de seguimiento.¹⁷ La población consistió en pacientes con DMT2 con deficiente control glucémico (HbA1c: 7,5% a 10,5%), sin antecedentes cardiovasculares significativos o hipertensión arterial no controlada, sin más de un episodio de hipoglucemia severa en el último año, en tratamiento con insulina o metformina, solas o en combinación con otros fármacos. Se incluyeron 100 pacientes (dapagliflozina n=50/placebo n=50), en el grupo dapagliflozina en adición a un esquema basado en metformina (dapagliflozina n=23/placebo n=25), y en dapagliflozina en adición a un esquema basado en insulina (dapagliflozina n=27/placebo n=25). La población incluida presentaba una edad media: 56,9 años (+/-7,1) en el grupo dapagliflozina y 56,8 años (+/-9,7) en el grupo placebo, con una HbA1c media 8,31% (+/-0,79) en el grupo dapagliflozina y 8,37% (+/- 0,81) en el grupo placebo. Para la diferencia en el porcentaje de HbA1c, la dapagliflozina obtuvo diferencias mínimas y sin impacto clínicamente relevante con respecto a placebo en ambos grupos (tratamiento de base con metformina o insulina). Diferencia media en el porcentaje de cambio de la HbA1c para dapagliflozina frente a placebo: -0,23 (donde en combinación con metformina fue de -0,16 y con insulina fue de -0,30). Sin embargo, el tamaño muestral no es suficiente para tener alguna certeza sobre los hallazgos.

Fioretto y cols. publicaron en 2018 un ECA el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del agregado de dapagliflozina 10 mg en pacientes con DMT2 y enfermedad renal moderada (estadio 3a; TFGe 45 a 59 mL/min/1,73 m²) y deficiente control glucémico, frente a placebo a las 24 semanas de seguimiento.¹⁸ 45-59 mL/min/1,73 m² Se incluyeron 321 pacientes (dapagliflozina 160/placebo 161) de los cuales finalizaron el estudio 156 para dapagliflozina (97,5%) y 154 para placebo (96%), y completaron el seguimiento doble ciego un total de 149 (93%) para dapagliflozina y 146 (91%) para placebo. La edad promedio de la población incluida fue de 65,3 años para dapagliflozina y 66,2 para placebo, con una HbA1c media de 8,33% y 8,03%; la TFGe (ml/ min/1,73 m²) media fue de 53,3 y 53,6 (10.6) y una tensión arterial media (mm Hg) de 135,7 y 135,0, respectivamente. Los tratamientos hipoglucemiantes concomitantes recibidos por los pacientes fueron la insulina (dapagliflozina 50%/placebo 50%) metformina (dapagliflozina 69%/placebo 64%) y sulfonilureas (dapagliflozina 40%/placebo 41%). Para los desenlaces de interés no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. El cambio en la HbA1c a las 24 semanas reportado fue de -0,34% (IC95%: -0,53 a 0,15) a favor de la dapagliflozina, la proporción de pacientes que alcanzaron HbA1c <7% a las 24 semanas fue de 12,1% para dapagliflozina y de 8,3% para placebo.

Müller-Wieland y cols. publicaron en 2018 un ECA de no inferioridad de dapagliflozina, sola o en combinación con saxagliptina frente a la glimepirida titulada, en pacientes adultos con DMT2 y con un control glucémico inadecuado con dosis máximas toleradas de metformina.¹⁹ Se incluyeron 939 pacientes, con una edad media 58,4 (+/-8,6) con dosis estable de metformina (\geq 1500 mg/día) durante al menos 8 semanas antes del reclutamiento, índice de masa corporal \leq 45 kg/m², glucemia en ayunas \leq 270 mg/dL, péptido C \geq 1,0 ng/L y HbA1c entre 7,5% al 10,5% (HbA1c media 8,3%). La intervención se dividió en grupo 1= dapagliflozina 10 mg/día más metformina, grupo 2=dapagliflozina 10 mg/día más saxagliptina 5 mg/día y en el grupo 3= glimepirida de 0 a 6 mg/día (titulada) más metformina. El desenlace primario fue el cambio absoluto en la HbA1c desde el inicio hasta la semana 52 de tratamiento. Se reportaron cambios en la HbA1c media basal de a la semana 52 de -0,82% para dapagliflozina sola, -1,20% para dapagliflozina con saxagliptina y de -0,99% para glimepirida con metformina. Se reportó un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA1c <7% en el grupo 1 y 2 con respecto a glimepirida-metformina.

Seguridad

Heerspink y cols., ya mencionado en el presente informe, reportó que se produjeron hipoglucemias severas (definidas como episodio con deterioro de conciencia o la conducta, requerimiento de intervención y mejoría con la intervención) en el 0,7% (14/2149) en el grupo dapagliflozina y 1,3% (28/2149) en el grupo placebo.¹⁵ Se reportaron como eventos adversos severos en proporción similar entre los grupos (fracturas: 4% vs 3,2%, amputaciones 1,6% vs 1.8%). Se registraron eventos adversos que condujeron a discontinuar el tratamiento en un porcentaje bajo de pacientes (5,5% vs 5,7%).

Giugliano y cols., también citado en el presente informe, reportaron que la dapagliflozina resultó en general bien tolerada y evaluaron la seguridad según el porcentaje de participantes con hipoglucemia (nivel 1: glucemia < 70 mg/dl con síntomas y signos; nivel 2: glucemia < 54 mg/dl; nivel 3: glucemia < 50 mg/dl) desde la aleatorización hasta los 6 meses.¹⁴² La proporción de pacientes que presentaron al menos un evento de hipoglucemia nivel 1 fue del 18,8%, 7,8% y 5,9% en el grupo del bolo de insulina, para la combinación fija y para la combinación con SGLT-2, respectivamente. Menos del 5% de los pacientes en los tres grupos presentaron hipoglucemias nivel 2 y 3. La frecuencia de eventos adversos distintos a la hipoglucemia fue del 15%, donde cuatro participantes del grupo combinado fijo y tres del grupo de combinación con SGLT-2 discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, principalmente gastrointestinales en el primero y micosis genital en el segundo.

Cahn y cols. publicaron en 2020 un subanálisis del estudio DECLARE-TIMI 58 trial (ECA multicéntrico internacional; pacientes con DMT2 de 40 años o más; HbA1c de 6,5% a 12%; una TFGe de 60 ml/min/m²; con una mediana de seguimiento de 4,2 años) que tuvo como objetivo evaluar la seguridad de dapagliflozina frente a placebo en pacientes con DBT2.²⁰ Los desenlaces de seguridad considerados fueron la incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA), depleción de volumen, cetoacidosis diabética, hipoglucemia, fracturas, amputación, pancreatitis aguda e infecciones genito urinarias. La IRA fue menos frecuente para dapagliflozina que para placebo (HR 0,64; IC95%: 0,47 a 0,88; p 0,005), donde la cetoacidosis diabética fue un evento raro, pero más frecuente en el grupo de dapagliflozina (27 pacientes que aportaron 29 episodios vs 12 pacientes del grupo placebo experimentaron 12 episodios). No hubo diferencias entre grupos para los eventos depleción de volumen (HR 1,13; IC95% 0,82 a 1,55), hipoglucemias (HR 0,64; IC95%: 0,40 a 1,01), amputaciones (HR 1,09; IC95%: 0,84 a 1,40) y pancreatitis aguda (HR 1,08; IC 95%: 0,64 1,82).

En el trabajo de Pollock y cols. se reportó que dapagliflozina fue bien tolerada, sin presentarse eventos de hipoglucemias severas, con una frecuencia de hipoglucemias leves similar a placebo (24 vs 20%).¹⁶ Se reportó un fallecimiento en el grupo dapagliflozina cuya causa no fue especificada. Un total de ocho participantes (5%) en el grupo placebo presentaron eventos adversos que requirieron suspensión del tratamiento, mientras que cuatro (3%) lo presentaron en el grupo dapagliflozina. También se reportó un caso de amputación, un caso de fractura y 4 eventos adversos renales en el grupo dapagliflozina.

Por su parte, Wiviott y cols. reportaron que dapagliflozina fue bien tolerada, no presentándose eventos de hipoglucemias severas. Las tasas de amputación, fractura, pérdida de volumen e hipersensibilidad se equilibraron entre los grupos.¹² La cetoacidosis diabética fue más común en el grupo de dapagliflozina que en el grupo de placebo (0,3% vs 0,1%; HR 2,18; IC95%: 1,10 a 4,30; p=0,02). Las infecciones genitales que llevaron a la interrupción del tratamiento o se consideraron eventos adversos graves fueron más comunes en el grupo de dapagliflozina que en el grupo de placebo (0,9% vs 0,1%; HR 8,36; IC95%: 4,19 a 16,68; p<0,001), tanto en hombres como en mujeres, aunque las infecciones genitales notificadas como eventos adversos graves fueron raras (dos eventos en cada grupo). Se informaron seis casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo de dapagliflozina y cinco en el grupo de placebo.

Henry y cols. reportaron que dapagliflozina fue bien tolerada, registrando un evento adverso severo en el grupo dapagliflozina (elevación de la creatinina y caída en TFG) que no requirió suspensión del tratamiento, y otros dos eventos adversos que requirieron suspensión del tratamiento.¹⁷ Para dapagliflozina se reportaron tres episodios de hipoglucemia sintomática no severa y dos episodios de hipoglucemia asintomática.

Fioretto y cols., también citado en el presente informe, reportaron una incidencia similar de eventos de hipoglucemia entre los grupos (12,5% vs 13,7%), y sin episodios severos que requirieran suspensión del tratamiento.¹⁸ 45-59 mL/min/1.73 m² También reportaron eventos adversos considerados severos en un 5,6% (n=9) de los pacientes en el grupo dapagliflozina y en un 8,7% (n=14) del grupo placebo (se incluyeron dentro de este grupo infección urinaria, hipotensión/hipovolemia/deshidratación o fallo renal, un evento adverso serio relacionado al tratamiento con dapagliflozina sin reportar su naturaleza). Como desenlace secundario hubo cambio en la TFG a 24 semanas (diferencia frente a placebo = -2,49 mL/min/1,73 m² (IC 95%: -4,96 a -0.02).

Finalmente, Müller-Wieland y cols. reportaron que dapagliflozina fue bien tolerada.¹⁹ La incidencia global de hipoglucemia fue menor con los regímenes de tratamiento que contienen dapagliflozina respecto al que presenta la adición de glimepirida a la metformina a las 52 semanas de tratamiento. En total, se reportaron un total de 10, 19 y 329 eventos de hipoglucemia con la adición de dapagliflozina, dapagliflozina más saxagliptina y glimepirida, respectivamente. Sin embargo, no se produjeron episodios de hipoglucemia grave en ningún grupo de tratamiento.

CONCLUSIONES

Existe evidencia proveniente de un ensayo clínico aleatorizado que muestra que el uso de dapagliflozina sola o combinada con otros hipoglucemiantes y sumado al tratamiento habitual es superior a placebo, para el desenlace combinado de disminución sostenida en la tasa de filtrado glomerular estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares, en pacientes con DMT2 y enfermedad renal crónica (definida con una tasa de filtración glomerular estimada de 25 a 75 ml/minuto por 1,73 m² de superficie corporal y una relación albúmina/creatinina en orina de 200 a 5000 mg/g).

El resto de los hallazgos sobre la eficacia y seguridad de la dapagliflozina de este informe están en concordancia las conclusiones del Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°08 de CONETEC para el subgrupo de los inhibidores de SGLT-2. A raíz de los resultados de este informe sobre este fármaco para la indicación evaluada, la actualización sobre el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°08 de CONETEC es el siguiente:

- Se sugiere la inclusión/cobertura de dapagliflozina exclusivamente en el grupo de pacientes adultos (no gestantes) con DMT 2 y enfermedad renal crónica en tratamiento con metformina y sulfonilureas, o sulfonilureas solas, y que necesiten la adición de otro fármaco.*

*para más información se sugiere revisar Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf.

ANEXO I. ANEXO. TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Estudio	Características del estudio (diseño, población, n)	Intervención Comparador	Puntos finales evaluados (Primarios y secundarios)	Resultados
Cahn y cols. 2021²⁰	Sub análisis del estudio DECLARE-TIMI 58 trial (ECA con una mediana de seguimiento de 4,2 años) Pacientes con DBT2 de 40 años o más, HbA1c de 6,5% a 12% y TFG >60 ml/min.	Dapagliflozina Placebo	Injuria Renal Aguda (IRA), Depleción de volumen Cetoacidosis diabética (CAD), Hipoglucemia, Facturas, Amputación, Pancreatitis, Infecciones genito urinarias	IRA: HR 0,64 (IC95%: 0,47 a 0,88, p=0,005). Depleción de volumen: HR 1,13 (IC95%: 0,82 a 1,55; p=0,466). La CAD fue un evento raro, pero más frecuente en el grupo de dapagliflozina (27 pacientes del grupo de dapagliflozina experimentaron 29 episodios de CAD definitiva o probable y 12 pacientes del grupo placebo experimentaron 12 episodios de CAD definitiva o probable). Hipoglucemias: HR 0,64 (IC95%: 0,40 a 1,01). Amputaciones: HR 1,09 (IC95%: 0,84 a 1,40). Pancreatitis Aguda: HR 1,08 (IC95%: 0,64 a 1,82).
Docherty y cols. 2020¹³	ECA (análisis post-hoc) Pacientes DMT2 con ICC y FE reducida (HFREF) N total en el estudio DAPA-HF: 4.744. Pacientes con DMT2: 2.139 (45,1%), incluidos en el análisis 74,6% recibían algún hipoglucemiante: metformina (47,7%), insulina (25,2%), sulfonilureas (20,6%), inhibidores DPP-4 (14,5%), agonistas (GLP-1) (1,0%).	Tratamientos hipoglucemiantes: metformina, sulfonilureas, DPP-4, GLP1 e insulina. Solos o combinados + Dapagliflozina 10 mg/día Solo TGR (placebo)	Desenlace compuesto: empeoramiento de IC u hospitalización por IC o muerte por causa CV.	Dapagliflozina + otro tratamiento hipoglucemiante: HR 0,72 (IC 95%: 0,58 a 0,88) Otro tratamiento hipoglucemiante solo: HR 0,86 (IC95%: 0,60 a 1,23) (sin diferencias entre las clases o combinaciones de estas drogas)
Fioretto y cols. 2018¹⁸	ECA (DERIVE study) Adultos DMT2 con control glucémico inadecuado (HbA1c \geq 7% y \leq 11%) y IMC de 18 a 45 kg/m ² en la visita 1, que se someten a un régimen de tratamiento hipoglucemiante estable, dieta estable y ejercicio solos o en combinación con otra medicación hipoglucemiante y que tenían ERC 3A. N=321 (dapagliflozina 160/placebo161) Finalizaron el estudio: dapagliflozina 156 (97,5%) / placebo 154 (96%)	Dapagliflozin 10 mg/día por 24 semanas + tratamiento habitual Placebo + tratamiento habitual Nota: estaba permitido adicionar de manera no ciega algún tratamiento adicional si la glucemia en ayunas presentaba valores > 13.3 mmol/L (sem 4-12) o > a 11.1 (sem 12-24).	Desenlace primario: Cambio en la HbA1c a las 24 semanas. Principales desenlaces secundarios y exploratorios Proporción de pacientes con HbA1c <7% a las 24 semanas % de cambio en la relación albúmina/ creatininas urinarias a 24 semanas Proporción de los pacientes requirieron medicación de rescate (5%, 8 pacientes vs 6.2%, 10 pacientes).	Cambio en la HbA1c a las 24 semanas: -0.34% (IC 95%: -0.53 a -0.15). Proporción de pacientes con HbA1c <7% a las 24 semanas: dapagliflozina: 12,1% (IC 95%: 7,4, a 19,1) frente a placebo 8,3% (IC95%: 4,7 a 14,2; p: 0.209) Proporción de los pacientes requirieron medicación de rescate: 5%, 8 pacientes vs 6.2%, 10 pacientes. % de cambio en la relación albúmina/creatininas urinarias a 24 semanas: -14.0% (IC95%: -42,3 a 28,0) Seguridad: ver síntesis de la evidencia
Giugliano y cols. 2021¹⁴	ECA Pacientes con DMT2 y control glucémico inadecuado (HbA1c > 7,5%), con o sin metformina. N= 405 pacientes, edad promedio: 62 años (DS 10), HbA1c basal: 8,6%, similar entre los grupos	Combinación de proporción fija de insulina basal más GLP-1RA (combinación fija) insulina basal más SGLT-2. Combinación de insulina basal más SGLT-2. El grupo de control activo consistió en pacientes con DMT2 que continuaron el régimen bolo de insulina basal con su atención habitual.	El desenlace de eficacia principal fue el cambio desde el inicio en la HbA1c a los 6 meses. Desenlaces secundarios: Proporción de pacientes con HbA1c <7.5% o < 8. % a los 6 meses. Porcentaje de pacientes con una disminución en HbA1c desde el valor inicial \geq 0.5% a los 6 meses Porcentaje de pacientes con hipoglucemia desde la aleatorización hasta los 6 meses	La diferencia de medias en la HbA1c entre la combinación fija y bolo de insulina fue de -0,09% (IC95%: -0,18 a 0,28) Y entre SGLT-2 y bolo de insulina 0,08% (IC 95%: -0,10 a 0,25) Seguridad: ver síntesis de la evidencia

Estudio	Características del estudio (diseño, población, n)	Intervención Comparador	Puntos finales evaluados (Primarios y secundarios)	Resultados
Heerspink 2020¹⁵	<p>ECA</p> <p>Pacientes diabéticos y no diabéticos con TFG: 25 a 75ml/min/1,73m² y UACR 200 a 5000 mg/gr</p> <p>N=4.304 (2.152 en cada rama)</p> <p>Población DBT: 2.906 (67,6% Dapa, 67,4% placebo)</p> <p>Seguimiento: mediana 2,4 años (RIC 2 a 2,7). Finalizado prematuramente</p> <p>Edad media, años: Dapa 61 (12,1%), 61,9 (12,1%) placebo. Mediana UACR (Dapa 965 (RIC 472 a 1.903)/Placebo 934 (RIC 482 a 1.868), TFG media (ml/min/1,73m²): Dapagliflozina 43,2 (12,3%), placebo 43 (12,4%), HbA1c media: 7,8% (1,7%)</p> <p>Tratamientos hipoglucemiantes. (Sulfonilureas 26%, Insulina 55%, metformina 42.8%, inh DPP4 25%)</p>	<p>Dapagliflozina: 10mg</p> <p>Placebo</p>	<p>Desenlace primario compuesto, tiempo al evento de: disminución de al menos el 50% de TFGe, enfermedad renal terminal (diálisis por >28 días, trasplante renal o TFGe < 15), muerte de causa renal o cardiovascular.</p> <p>Desenlace secundario compuesto, tiempo al evento de: disminución de al menos el 50% de TFGe, enfermedad renal terminal, muerte de causa renal.</p> <p>Desenlace secundario compuesto, tiempo al evento de: hospitalización por IC, muerte de causa CV, muerte de cualquier causa.</p>	<p>Se reporta en pacientes DBT el resultado con respecto al desenlace primario compuesto:</p> <p>HR: 0,64 (IC95%: 0,52 a 0,79)</p> <p>Eventos adversos: Dapagliflozina 152/1455, Placebo 229/1451</p>
Henry y cols. 2018 17	<p>ECA</p> <p>Pacientes con DMT2, HbA1c: 7,5 a 10,5%, sin antecedentes CV significativos o HTA no controlada, ni >1 episodio de hipoglucemia severa en el último año.</p> <p>En tratamiento con Metformina o Insulina (en monoterapia o con otros hipoglucemiantes)</p> <p>N=100. Edad media: 56,9 (7,1%) años en el grupo dapagliflozina y 56,8 (9,7%) en el grupo placebo, HbA1c media 8,3% en grupo dapagliflozina y 8,37% en grupo placebo</p>	<p>Dapagliflozina (n=50) (en adición a un esquema con metformina o un esquema con insulina)</p> <p>Esquema con Metformina (23 dapagliflozina y 25 placebo)</p> <p>N: Esquema con Insulina (27 dapagliflozina y 25 placebo)</p> <p>Placebo (+ tto previo) (n=50)</p>	<p>Desenlace primario: Cambio en la glucemia media de 24hs</p> <p>Desenlace secundario de interés: Cambio en la HbA1c a 4 semanas</p>	<p>Dif media Dap vs Placebo HbA1c %: -0,23 (SE 0,10; p=0,024)</p> <p>Grupo Metformina: Dap vs Placebo: -0,16 (SE 0,14; p=0,267)</p> <p>Grupo Insulina: Dap vs Placebo: -0,30 (SE 0,14; p=0,041)</p> <p>Seguridad: ver síntesis de la evidencia</p>
Müller-Wieland y cols. 2018¹⁹	<p>ECA</p> <p>Pacientes adultos con DMT2; con dosis estable de metformina (≥ 1500 mg / día) durante ≥ 8 semanas antes de la inscripción; IMC ≤ 45 kg/m²; glucemia en ayunas (FPG) ≤ 270 mg/dL; Péptido C ≥ 1.0 ng /mL; HbA1c entre 7,5% al 10,5%.</p> <p>N=939 participantes</p>	<p>Dapagliflozina</p> <p>10 mg + metformina</p> <p>Dapagliflozina 10 mg + saxagliptina 5 mg</p> <p>Glimepirida 0 a 6 mg (titulada) + metformina</p> <p>Nota: se permitió tratamiento de rescate con insulina (no ciego) si el paciente presentaba: Glucemia en ayunas >240 mg/dL (semanas 0-12) o > 200 mg/dL (semanas 12-24) o HbA1c $> 8\%$ (semanas 24-52). Las medidas de eficacia se tomaron previo a iniciar tratamiento de rescate</p>	<p>Desenlace primario: Cambio absoluto en la HbA1c desde el inicio hasta la semana 52</p> <p>Desenlaces secundarios (que podrían ser de interés de acuerdo a los planteados en la pregunta de investigación del presente documento)</p> <p>Proporción de pacientes que informaron episodios hipoglucémicos confirmados durante el período de 52 semanas,</p> <p>Proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c $<7\%$ en la semana 52</p>	<p>Cambios en la media basal de HbA1c a la semana 52: -0.82% para dapagliflozin sola -1.20% dapagliflozina + saxagliptina, -0.99% para glimepirida cuando se adicionaron a la monoterapia con metformina.</p> <p>Diferencia media de cambio en la HbA1c:</p> <p>Dapa+Metformina vs Glimepirida + Met: 0.16 (IC 95% 0.03, 0.30)</p> <p>dapagliflozina + saxagliptina vs Glimepirida + Met: -0.21 (IC 95% -0.34, 0.08)</p> <p>Proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c $<7\%$ en la semana 52:</p> <p>Glim + Met: 31.2% (IC 95% 26.1-36.8)</p> <p>Dapa+ Met: 20.3% (IC95% 16.2-25.2) OR vs glim + met: 0.56 (0.39- 0.81)</p> <p>Dapa+ Saxa + Met: 40% (IC95% 34.5- 45.7) OR vs glim + met: 1.47 (1.05, 2.06)</p> <p>Pacientes con criterios de rescate con insulina:</p> <p>18.6% (Dapa+ Met), 8.3% (Dapa+ Saxa + Met) y 21.4% (Glim + Met)</p> <p>Seguridad: ver síntesis de la evidencia</p>

Estudio	Características del estudio (diseño, población, n)	Intervención Comparador	Puntos finales evaluados (Primarios y secundarios)	Resultados
Pollock y cols. 2019 ¹⁶	<p>ECA</p> <p>Adultos con DMT2 + enfermedad renal crónica moderada-severa</p> <p>Criterios de inclusión: relación albúmina/creatinina urinaria (UACR) 30-3500 mg/g, TFG 25-75 ml/min/1.73m²</p> <p>HbA1c: 7-11%</p> <p>N=461 (448 incluidos en el análisis ITT, 97% de los aleatorizados)</p> <p>Seguimiento 24 semanas. TFG media al inicio del estudio 47,7 (DS 13,5) en el grupo placebo, 50,2 en el grupo Dapagliflozina y 49 en el grupo dapagliflozina/saxagliptina</p> <p>UACR (relación albúmina-creatinina urinaria) media (mg/g creatinina) de 257.5 (80-949) en el grupo Placebo, 270 (69-751) en el grupo Dapagliflozina y 218.4 (74-936) en el grupo dapagliflozina-saxagliptina</p> <p>HbA1c media al inicio del estudio 8.6% (SD 1.2) en grupo Placebo, 8.4% (1) en grupo Dapagliflozina y 8.2% (1) en grupo dapagliflozina-saxagliptina</p> <p>Tratamiento hipoglucemiante concomitante: Insulina (72% en ambos grupos), Metformina (placebo 53%, Dapa 59%), Sulfonilureas (39% placebo, 27% Dapa)</p>	<p>Dapagliflozina 10mg (N=145) + tratamiento habitual</p> <p>Dapagliflozina-saxagliptina (N=155) + tratamiento habitual</p> <p>Placebo (N=148) +tratamiento habitual</p>	<p>Desenlaces primarios: % de cambio en la relación albúmina/creatininas urinarias a 24 semanas</p> <p>% de cambio en HbA1c a 24 semanas en la combinación Dapagliflozina-saxagliptina</p> <p>Principales desenlaces secundarios: % de cambio en la HbA1c media a 24 semanas</p> <p>Proporción de pacientes que alcanzaron un objetivo de HbA1c <7%</p> <p>Cambio en la TAS en mm Hg.</p>	<p>Desenlace primario: % de cambio en la HbA1c media a 24 semanas (Dapagliflozina-saxagliptina vs placebo): -0,58% (IC 95%: -0,80 a -0,37)</p> <p>% de cambio en la relación albúmina/creatininas urinarias a 24 semanas (Dapagliflozina-saxagliptina vs placebo): -38,0% (IC95%: -48,2 a -25,8).</p> <p>(Dapagliflozina vs placebo): -21,0% (IC 95%: -34,1 a -5,2)</p> <p>Desenlaces secundarios: (Dapagliflozina vs placebo) % de cambio en la HbA1c media a 24 semanas: -0.16% (95% CI -0,38 a 0,05)</p> <p>Proporción de pacientes en objetivo de HbA1c <7%: Dapagliflozina 15% (21/140) vs placebo 10.3% (15/145). OR vs placebo 1.7 (0,8 a 3,8, p=0.17)</p> <p>Cambio en la TAS en mm Hg: -2.8 mm Hg (95% CI -6,4 a 0,8), p=0.122</p> <p>Seguridad: ver síntesis de la evidencia</p>
Wiviott y cols. 2019 ¹²	<p>ECA</p> <p>Pacientes con DMT2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica</p> <p>N=17.160 pacientes</p> <p>Seguimiento, mediana 4.2 años, edad media: 63, 9 ± 6,8 en grupo Dapagliflozina, 64 ± 6,8 en grupo placebo</p> <p>HbA1c media: 8,3% ± 1.2 en grupo Dapagliflozina, 8,3 ± 1.2 en grupo placebo.</p> <p>TFG (ml/min/1,73m²): 85,4 ± 15,8 grupo Dapagliflozina, 85,1 ± 16,0 grupo placebo</p> <p>Tratamiento hipoglucemiante basal: Metformina, Insulina, Sulfonilureas, inh DPP 4 y Agonistas GLP-1</p>	<p>Dapagliflozina 10 mg/día</p> <p>Placebo</p>	<p>Desenlace primario compuesto: MACE (muertes de causa cardiovascular, IAM o ACV isquémico)</p> <p>Desenlace de eficacia compuesto (muerte cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca)</p>	<p>Muerte cardiovascular u hospitalización: Dapa 4,9% vs. Placebo 5,8%; HR, 0,83; IC 95%: 0,73 a 0,95; p=0,005)</p> <p>Solo hospitalización: grupo dapagliflozina (HR, 0,73; IC 95%: 0,61 a 0,88)</p> <p>Muerte cardiovascular sola HR 0,98; IC 95%: 0,82 a 1,17</p> <p>Seguridad: ver síntesis de la evidencia</p>

REFERENCIAS

1. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf. Published 2019. Accessed July 6, 2021.
2. Federación Internacional de Diabetes (FID). Atlas de la diabetes de la FID 9° Edición. <https://diabetesatlas.org/es/>. Published 2019. Accessed July 6, 2021.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre la diabetes. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;sequence=1>. Published 2021. Accessed July 6, 2021.
4. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2018;36(1):14-37. doi:10.2337/cd17-0119
5. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes – 15-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2215-2224. doi:10.1056/NEJMoa1806802
6. IBM Micromedex solutions. Dapagliflozin. www.micromedexsolutions.com. Published 2021. Accessed July 6, 2021.
7. U.S Food & Drug Administration (FDA). Canagliflozin (Invokana).
8. U.S Food & Drug Administration (FDA). Dapagliflozin. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2021. Accessed July 6, 2021.
9. European Medicines Agency (EMA). Canagliflozin (Invokana).
10. U.S Food & Drug Administration (FDA). Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/sodium-glucose-cotransporter-2-sglt2-inhibitors>. Published 2021. Accessed July 6, 2021.
11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMT). Disposición 12404/16.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
13. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2379-2392. doi:10.1093/eurheartj/ehaa183
14. Giugliano D, Longo M, Caruso P, et al. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1353-1360. doi:10.2337/dc20-2623
15. Heerspink HJL, Stefánsson B V, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
16. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):429-441. doi:10.1016/S2213-8587(19)30086-5
17. Henry RR, Strange P, Zhou R, et al. Effects of Dapagliflozin on 24-Hour Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(11):715-724. doi:10.1089/dia.2018.0052
18. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2

diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2532-2540. doi:10.1111/dom.13413

19. Müller-Wieland D, Kellner M, Cypriak K, et al. 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;20(11):2598-2607. doi:10.1111/dom.13437
20. Cahn A, Raz I, Bonaca M, et al. Safety of dapagliflozin in a broad population of patients with type 2 diabetes: Analyses from the DECLARE-TIMI 58 study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1357-1368. doi:10.1111/dom.14041

www.argentina.gob.ar/salud