



Análisis de Costo Efectividad de los Antidiabéticos ISGLT-2 y AGLP-1 en el manejo de la Nefropatía Diabética en Colombia.

Cost Effectiveness Analysis of Antidiabetics SGLT2-I and GLP1-A in the management of Diabetic Kidney Disease in Colombia.

Erica Yamile Yama Mosquera

Tutor

Luis Esteban Orozco
Economista, MSc. Economía

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización de Evaluación Económica de la Salud
Medellín
2022

Cita	Yama Mosquera (1)
Referencia	(1) Yama Mosquera E. Análisis de Costo Efectividad de los Antidiabéticos I-SLT2 y A-GLP1 en el Manejo de la Nefropatía Diabética en Colombia. Especialización. Evaluación Económica de la Salud. Medellín. Universidad de Antioquia. 2022
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Especialización en Evaluación Económica de la Salud. Cohorte. Cohorte I
 Grupo de Investigación Seleccione grupo de investigación UdeA (A-Z).
 Seleccione centro de investigación UdeA (A-Z).



Seleccione biblioteca, CRAI o centro de documentación UdeA (A-Z)

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/Director: Jairo Ivan Restrepo Ochoa.

Directora del Programa: Paula Andrea Castro García

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Agradecimientos

A mi familia por el apoyo en este proyecto personal y reto académico, a la UdeA por su consideración en los tiempos de desarrollo y en especial al profesor Luis Esteban Orozco por su constante retroalimentación y disposición.

Tabla de Contenido

Resumen.....	8
Abstract	10
Introducción.....	12
Metodología y Fuentes de Información.....	15
Estructura del Modelo	15
Fuentes de Efectividad	18
Fuentes de Costos.....	20
Análisis del Caso Base y Análisis de Sensibilidad	22
Resultados.....	23
Caso Base	23
Análisis de Sensibilidad	24
Discusión.	26
Referencias.....	28
Anexos.....	31
Anexo 1. Protocolo de búsqueda.....	31
Anexo 2. Costos del Caso Tipo. ERC 2, ERC 3A, ERC 3B, ERC5.	31

Lista de Tablas

Tabla 1. Efectividad de iSGLT2 y aGLP1: probabilidades de ocurrencia de los eventos ERC 5 y muerte.	20
Tabla 2. Costos médicos de la enfermedad renal crónica – diabetes en los estadios ERC 2, ERC 3A sin albuminuria, ERC 3A con albuminuria /ERC 3B y ERC 5....	22
Tabla 3. Resultados de costo-efectividad de estrategias estándar, iSGLT2 y aGLP1 en los estadios ERC 2, ERC 3A sin albuminuria, ERC 3A con albuminuria /ERC 3B .	23

Lista de Figuras

Figura 1. Modelo conceptual de los estadios de enfermedad renal crónica y proporción de casos en Colombia 2019.	17
Figura 2. Modelo de Markov para la nefropatía diabética por estadios.....	17
Figura 3. Diagrama prisma, selección de artículos fuentes de efectividad.	19
Figura 4a. Gráfico de dispersión de iSGLT2, aGLP1 en comparación con el tratamiento estándar.	24
Figura 4b. Curvas de aceptabilidad de iSGLT2, aGLP1 en comparación con el tratamiento estándar	25
Figura 5a. Análisis de sensibilidad determinístico. Grafico de tornado. Costo efectividad diferencial.....	26
Figura 5b. Análisis de sensibilidad determinístico. Grafico de tornado. Costo diferencial	26

Siglas, acrónimos y abreviaturas

DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ISGLT-2	Inhibidores del glultrasportador sodio glucosa tipo 2
AGLP-1	Agonistas de receptor GLP1
ERC	Enfermedad Renal Crónica
RICE	Razon incrementada de costo efectividad
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
ISS	Instituto de Seguros Sociales
RR	Riesgo Relativo
PPCA	PIB per capita ajustado
CAC	Cuenta de Alto Costo
MACE	Major Cardiac endpoints
MARE	Major Renal Endpoints
NNT	Número Necesario a Tratar
iDPP4	Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa tipo 4
TMND	Terapia Médica no Dialitica
KDIGO	Kidney Disease Improve Global Outcomes
CUPS	Clasificación Unica de Procedimientos en Salud
ATC	Anatomic Therapeutic and Chemical Classification System
IPC	Indice de Precios al Consumidor
IETS	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud
AVAG	Años de Vida Ganados
PBS	Plan Basico de Beneficios en Salud
TFG	Tasa de Filtración Glomerular

Análisis de Costo Efectividad de los Antidiabéticos ISGLT-2 y AGLP-1 en el manejo de la Nefropatía Diabética en Colombia.

Resumen

Introducción: la nefropatía diabética es una de las complicaciones más frecuentes de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) que puede ocurrir hasta en 40% de los casos y es la principal causa de deterioro renal y de ingreso a diálisis en todo el mundo. Gracias a los estudios de efectividad de los nuevos antidiabéticos: iSGLT2 (Inhibidores del Transportador de Glucosa-Sodio tipo 2) y aGLP1 (análogos del Glucagon Like Peptide Receptor tipo 1) que han mostrado resultados clínicos prometedores en el tratamiento de la diabetes evitando las complicaciones cardiorrenales su uso se ha generalizado en pacientes con este riesgo. Este estudio tiene como objetivo evaluar la relación costo-efectividad de estas moléculas en las diferentes etapas de la enfermedad renal crónica (ERC) para el caso de Colombia desde la perspectiva del Sistema de Salud.

Objetivos: evaluar la costo-efectividad incremental de los iSGLT2 y aGLP1 en pacientes diabéticos con ERC estadios 2, 3A y 3B, frente al tratamiento estándar y entre ambos grupos farmacológicos.

Materiales y métodos: se diseñó un modelo de Markov para las etapas de la ERC inicial: 2, 3A y 3B. En cada etapa, se compara la estrategia iSGLT2 y aGLP1 con la estrategia estándar y entre sí. Para los costos se utilizan fuentes oficiales de información: para medicamentos el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) y para procedimientos el manual tarifario ISS (Instituto de Seguros Sociales) 2001, se aplica una tasa de descuento de 5% tanto para la efectividad como para los resultados. Para las fuentes de efectividad, se realizó una revisión sistemática de la literatura identificando el efecto enfocado en las complicaciones renales. Para el desarrollo del modelo, los cálculos de la RICE y los análisis de sensibilidad se utilizó el paquete de software libre R, se realizaron análisis determinísticos y probabilísticos mediante una simulación de Montecarlo de 1000 pacientes, con las variables de interés: costos de los tratamientos, intervalos de confianza RR (efectividad), tasas de descuento y probabilidades de ocurrencia de los eventos.

Resultados: para las etapas de la ERC 3A y 3B con y sin albuminuria, el iSGLT2 es una estrategia costo-efectiva en el umbral más bajo de 1 PPCA (PIB Per Cápita Ajustado). En todos los estadios la estrategia iSGLT2 domina a los aGLP1, sin embargo estos últimos medicamentos alcanzan a estar en el umbral de aceptabilidad de 3PPCA en los estadios 3B y 3A con albuminuria.

Discusión: los resultados sugieren a los iSGLT2 como una estrategia costo-efectiva en comparación con el tratamiento estándar y podría preferirse a los aGLP1 en el contexto de complicaciones renales en los estadios 2, 3A y 3B con y sin microalbuminuria. El modelo se limita a una sola de las complicaciones de la diabetes, lo cual supone una limitación en una enfermedad tan polimórfica y con tantas complicaciones que pueden desarrollarse concomitantemente.

Palabras clave: nefropatía diabética, diabetes mellitus tipo 2, nefroprotección, enfermedad renal crónica y costo-efectividad.

Cost Effectiveness Analysis of Antidiabetics SGLT2-I and GLP1-A in the management of Diabetic Kidney Disease in Colombia.

Abstract

Introduction: diabetic nephropathy is one of the most frequent complications of type 2 Diabetes Mellitus (DM2) that can occur in up to 40% of cases and is the main cause of kidney deterioration and admission to dialysis worldwide. Thanks to the effectiveness studies of the new antidiabetics: iSGLT2 (Inhibitors of the Glucose-Sodium Transporter type 2) and aGLP1 (analogues of the Glucagon Like Peptide Receptor type 1) that have shown promising clinical results in the treatment of diabetes avoiding cardiorenal complications its use has become widespread in patients with this risk. This study aims to evaluate the cost-effectiveness of these molecules in the different stages of chronic kidney disease (CKD) for the Colombian case from the Health System perspective.

Objectives: to evaluate the incremental cost-effectiveness of iSGLT2 and aGLP1 in diabetic patients with CKD stages 2, 3A and 3B, compared to standard treatment and between both pharmacological groups.

Materials and methods: a Markov model were designed for the initial CKD stages: 2, 3A and 3B. At each stage, the iSGLT2 and aGLP1 strategies are compared with the standard strategy and with each other. Official sources of information are used for costs: for drugs, the drug price information system (SISMED) and for procedures, the ISS 2001 tariff manual, a 5% discount rate was applied for both effectiveness and results. For the sources of effectiveness, a literature systematic review was performed, identifying the effect particularly in renal complications. For model development, the ICER calculations and sensitivity analysis, the free software package R was used, deterministic and probabilistic analyzes through Montecarlo simulation of 1000 patients were performed, with the variables of interest: treatment costs, confidence intervals RR (effectiveness), discount rates and probabilities of occurrence of the events.

Results: for CKD stages 3A and 3B with and without albuminuria, iSGLT2 is a cost-effective strategy at the lower threshold of 1 PCCA (Adjusted GDP Per Capita). In all

stages, the iSGLT2 strategy dominates the aGLP1, however the latter drugs reach the threshold of acceptability of 3 PPCA in stages 3B and 3A with albuminuria.

Discussion: the results suggest iSGLT2 as a cost-effective strategy in comparison with standard treatment and could be preferred to aGLP1 in the context of renal complications in stages 2, 3A and 3B with and without microalbuminuria. The model is limited to only one of the complications of diabetes, which is a limitation in such a polymorphic disease with so many complications that can develop concomitantly.

Key words: diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus, nephroprotection, chronic kidney disease and cost-effectiveness.

Análisis de Costo Efectividad de los Antidiabéticos ISGLT-2 y AGLP-1 en el manejo de la Nefropatía Diabética en Colombia.

Introducción

La nefropatía diabética, es la primera causa de enfermedad renal crónica y de ingreso a diálisis en todo el mundo, con una ocurrencia entre 25 a 40% de los diabéticos siendo una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes (1). Según el reporte de la Cuenta de Alto Costo (CAC), cerca del 50% de las personas en diálisis tienen como causa la enfermedad renal diabética (2). En este sentido el deterioro de los pacientes a causa de la nefropatía diabética y su progresión a enfermedad renal crónica supone un reto para los sistemas de salud por el alto costo de los tratamientos (diálisis o trasplante), la discapacidad, los costos indirectos para las personas que la padecen y la morbimortalidad asociada.

Desde la nefrología, se ha dado una gran importancia a encontrar herramientas que permitan evitar la aparición de la nefropatía diabética y retrasar su progresión cuando exista. Una de estas es el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con dos de los nuevos antidiabéticos: los iSGLT2 (inhibidores del Transportador Sodio-Glucosa tipo 2) y los aGLP1 (agonistas del Glucagon Like Peptide 1 – Péptido Similar al Glucagon). Los estudios clínicos de efectividad de estos medicamentos han llevado a un cambio en las metas de tratamiento, pasando de un enfoque glucocéntrico (control de la hemoglobina glicosilada) a un enfoque centrado en los riesgos principalmente cardiovascular y renal, ello traducido en desenlaces como el MACE (desenlace cardiaco compuesto) o MARE (desenlace renal compuesto). Estos medicamentos se han situado como tratamientos de primera línea para las personas con complicaciones a nivel cardiovascular y renal asociadas a DM2 (3,4).

El primer grupo farmacológico, los iSGLT2, actúan bloqueando un canal iónico transportador de glucosa-sodio localizado en el túbulo proximal a nivel renal,

cuya función natural es la reabsorción de la glucosa procedente del filtrado glomerular, el bloqueo de este canal conlleva a un aumento en la glucosuria en forma significativa, con impacto clínico en el control de la glicemia, disminución de peso, aumento de la natriuresis o excreción urinaria de sodio (4). Los medicamentos de este grupo son canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina. Los estudios de seguridad CANVAS (canagliflozina) (5), EMPAREG (empagliflozina) (6) y DECLARE-TIMI (dapagliflozina) (7), mostraron efectos positivos en los desenlaces cardiovasculares y en el menor grado en la función renal. Además, estudios como el CREDENCE (canagliflozina) (8) y DAPA-CKD (dapagliflozina) (9) que se han focalizado en personas con nefropatía diabética, han logrado demostrar cambios en la progresión de la enfermedad renal, incluso planteando ampliar su indicación a otras causas de enfermedad renal crónica (ERC). En Colombia al momento no se dispone de canagliflozina ya que el fabricante la retiró del mercado en 2019, por lo tanto, no se considera en el análisis.

El segundo grupo, los aGLP1, actúan en el receptor específico del Péptido Similar al Glucagon tipo 1, que se encuentra distribuido en páncreas, intestino, músculo y menor expresión en otros órganos como riñones, sistema musculoesquelético y sistema nervioso central. La activación del receptor produce disminución de los niveles de glucosa, control de la saciedad, aumento en el vaciamiento gástrico, con efectos clínicos muy importantes en el control metabólico y pérdida de peso. En Colombia se utilizan liraglutide, semaglutide, dulaglutide, exenatide y lixisenatide. Los ensayos clínicos de seguridad LEADER (liraglutide) (10), REWIND (dulaglutide) (11) y SUSTAIN-6 (semaglutide) (12), han concluido un beneficio de clase, demostrando menores eventos cardiovasculares: posibilidad de infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular e insuficiencia cardíaca, y por otro lado con menor fuerza de asociación: menor deterioro en la función renal y menor desarrollo de proteinuria. Las moléculas exenatide y lixisenatide no han mostrado cambios positivos en desenlaces renales, razón por la cual no son considerados en el análisis.(13)

Los estudios efectividad mencionados se han conducido dentro de los lineamientos de la FDA (Food and Drug Administration), en el que los antidiabéticos deben demostrar

seguridad cardiovascular en poblaciones de alto riesgo, por ejemplo, con enfermedad cardiovascular establecida, más de 10 años con DM2, presencia manifiesta de albuminuria y niveles mayores de hemoglobina glicosilada. No todos los diabéticos cursan con estas complicaciones y si consideramos generalizar el uso de estos medicamentos tanto para el compromiso leve de enfermedad renal estadios (1 o 2), ausencia de albuminuria o sin enfermedad cardiovascular, se puede inferir una efectividad menor, requiriendo un mayor NNT (Numero Necesario a Tratar) para observar los efectos positivos de los mismos. Por ejemplo, la probabilidad de deterioro que requiere diálisis según metanálisis Palmer 2021 es 1 en mil pacientes en estadio 1 de enfermedad renal en comparación con 70 en mil pacientes en estadio 3A, ello supone una implicación importante en los análisis de costo-efectividad, efecto que se pretende medir en este estudio (13).

En términos monetarios, las tecnologías nuevas suponen un aumento en los costos del tratamiento, en especial los aGLP-1 que son moléculas hasta 6 veces más costosas cuando se adicionan al tratamiento usual, versus el tratamiento convencional (metformina, sulfonilureas, iDPP4 o insulina), en promedio 4.5 millones de pesos anuales con comparación con 1.5 millones en ausencia de estos medicamentos.(14)

Estudios de costo-efectividad como McEwan 2020 (15) para los iSGLT2 (Dapagliflozina, Canagliflozina y Empagliflozina) en Reino Unido, Estados Unidos y China informan que para el caso Inglés, todas las intervenciones son dominantes con respecto a tratamiento con metformina, insulinas y sulfonilureas, con Razones Incrementadas de Costo-Efectividad (RICE) entre £3.716 y £10.440, según los autores es altamente costo-efectiva. Para el caso de Estados Unidos, las intervenciones resultan costo-efectivas, con una RICE de US\$37.862 a US\$367.543, válidas en el umbral del país y en China la RICE es costo-efectiva entre ¥8.444 a ¥121.512, los análisis de sensibilidad en este estudio se desarrollaron contemplando un escenario con y sin falla renal dentro del modelo

sin cambio en la costo-efectividad. Para aGLP1, no se encuentran análisis de costo-efectividad orientados en la complicación renal.

En Colombia se registran cerca de 4 millones de personas con enfermedad renal crónica en los estadios del 1 al 4 (estadios no diálisis) (2), de los cuales aproximadamente un 40% tienen como etiología la diabetes. La mayoría de estos pacientes se encuentran vinculados a programas de nefroprotección con el objetivo de reducir el deterioro y evitar que las personas lleguen al estadio 5 o estadio terminal de enfermedad renal. Ofrecer medicamentos que ayuden en este objetivo supone un beneficio teórico muy importante, sin embargo, generalizar su uso en todos los pacientes con algún grado de enfermedad renal desde estadios 1, 2 o 3, requiere un análisis de costo-efectividad para ambos grupos farmacológicos iSGLT2 y aGLP1.

El objetivo de la investigación es analizar la razón costo-efectividad de los análogos de GLP1 (liraglutide, semaglutide, dulaglutide) y los inhibidores del SGLT2 (empagliflozina y dapagliflozina) en comparación con el tratamiento estándar (metformina, insulinas y iDPP4), en los pacientes diabéticos con nefropatía diabética en estadios de ERC 2, 3A y 3B, desde la perspectiva del Sistema de Salud Colombiano. Con el propósito de estudiar la reducción de las complicaciones graves de la enfermedad renal crónica en términos de alcanzar estadio 5 de enfermedad renal crónica.

Metodología y Fuentes de Información

Estructura del Modelo

El análisis compara el tratamiento estándar (metformina, insulina e iDPP4) en comparación con adicionar los análogos de GLP1 (liraglutide, semaglutide, dulaglutide) o los inhibidores del SGLT2 (empagliflozina y dapagliflozina). El caso base son adultos mayores de 49 años con enfermedad renal crónica estadio 2, 3A y 3B. El estudio se centra en la complicación de la ERC: alcanzar el estadio ERC 5, donde se puede optar por diálisis peritoneal, hemodialisis, trasplante renal o Terapia Medica No Dialítica (TMND), la frecuencia de estos procedimientos se estima según el reporte de la CAC

2019 (59% hemodiálisis, 21% diálisis peritoneal, 18% trasplante renal, 2% TMND) . La perspectiva del análisis es desde el punto de vista del sistema de salud colombiano, pues como enfermedad catastrófica, su financiamiento está a cargo de la Cuenta de Alto Costo (CAC).

Los modelos de enfermedad que explican las diversas complicaciones de la DM2 generalmente presentan estructuras complejas pues la enfermedad supone un tiempo de evolución largo (mayor a 10 años) y con complicaciones múltiples: nefropatía, retinopatía, enfermedad arterial periférica, pie diabético, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y muerte prematura. En este estudio no se pretende modelar la diabetes, por lo tanto se propone un modelo de Markov, incluyendo solo la nefropatía diabética como desenlace y en aras de diferenciar la efectividad en los diferentes estadios de enfermedad renal crónica se modela cada estadio en forma independiente con el objetivo de determinar en cuales estadios de enfermedad renal crónica las estrategias farmacológicas son más costo-efectivas.

Se tuvo en cuenta el modelo conceptual de la ERC en los estadios propuestos por la guía KDIGO 2012 (Kidney Disease Improve Global Outcomes) y su adopción para Colombia 2016 (16), donde se clasifica la enfermedad renal por estadios según la tasa de filtración glomerular y la albuminuria, a menor tasa de filtración y mayor albuminuria hay mayor riesgo de deterioro y complicaciones asociadas. Con base en esta categorización la CAC informa anualmente el número de personas en los diferentes estadios y, por tanto, se propone analizar el impacto de los tratamientos en los estadios 2, 3A y 3B, en los que se estima se encuentran 73% de las personas reportadas a la cuenta (Figura 1).

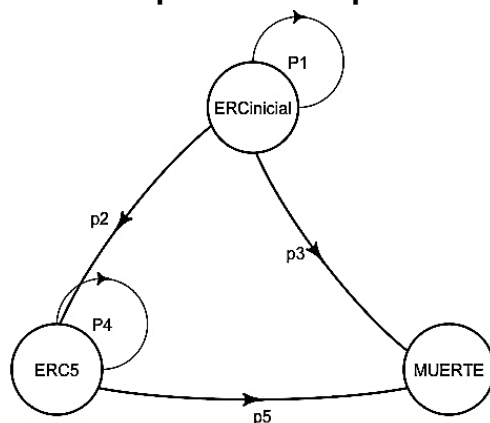
Figura 1. Modelo conceptual de los estadios de Enfermedad Renal Crónica y proporción de casos en Colombia 2019.

Pronóstico de la enfermedad renal crónica por categorías de TFG y de Albuminuria. KDIGO 2012 - COL 2016				Categorías de albuminuria			Pacientes Reportados con ERC. No. 925.996 Colombia- CAC
				A1	A2	A3	
				<30mg/g	30-300mg/g	>300mg/g	
Categorías TFG (ml/min /1.73m ²)	G1	Normal o Alto	≥ 90				16%
	G2	Disminución leve	60-89				22%
	G3A	Disminución leve a moderada	45-59				51%
	G3B	Disminución moderada a severa	30-44				
	G4	Disminución severa	14-29				6%
	G5	Falla renal	<15				5%

Verde: riesgo bajo; amarillo: riesgo mayor moderado; naranja: riesgo alto; y rojo: riesgo muy alto.
Fuente: elaboración propia a partir de GPC Enfermedad Renal Crónica, Colombia 2016 y CAC 2019 (2,16)

A partir de esta información se construye un modelo de Markov con tres estados. El paciente inicia en el modelo en el estado ERC inicial (A), que puede ser ERC2, 3A sin albuminuria o 3B/3A con albuminuria, el paciente puede permanecer en dicho estado o transitar al estado ERC 5 (B) o a la muerte (C). En el estado B (ERC5) puede permanecer en el estado o pasar al estado absorbente (C)(Figura 2). Para el desarrollo del modelo, los cálculos de la RICE, y los análisis de sensibilidad se utilizó el software libre R. (17)

Figura 2. Modelo de Markov para la Nefropatía Diabética por Estadios



p1: probabilidad de mantenerse en el estadio inicial ERC 2, 3A sin albuminuria, 3B/ 3A con albuminuria. p2: probabilidad paso a ERC5 (diálisis). p3: probabilidad de muerte en estadios iniciales ERC 2, 3A o 3B. p4: probabilidad de permanecer en ERC 5, p5: probabilidad de muerte desde estadio ERC5. Fuente: elaboración propia.

Se analizan 9 modelos, 3 para cada estado A (ERC inicial 2, 3A y 3B): estrategia iSGLT2 y estrategia aGLP1 en comparación con tratamiento estándar, y estrategia iSGLT2 en comparación con estrategia aGLP1.

El horizonte temporal es de 30 años (ciclo vital), donde se parte una edad de 49 años (valor inferior de la desviación estándar del promedio de edad de diagnóstico de DM2 para Colombia 2019: 62 ± 13 años) (2) y con una esperanza de vida de 77 años(18), así en este horizonte temporal se esperan que ocurran los desenlaces evaluados: progresión a estadio 5 o muerte. Se usa una tasa de descuento del 5% tanto para los beneficios en salud como para los costos y se realiza análisis de sensibilidad con tasas de descuento de 0, 3,5%, 7% y 12 % (19).

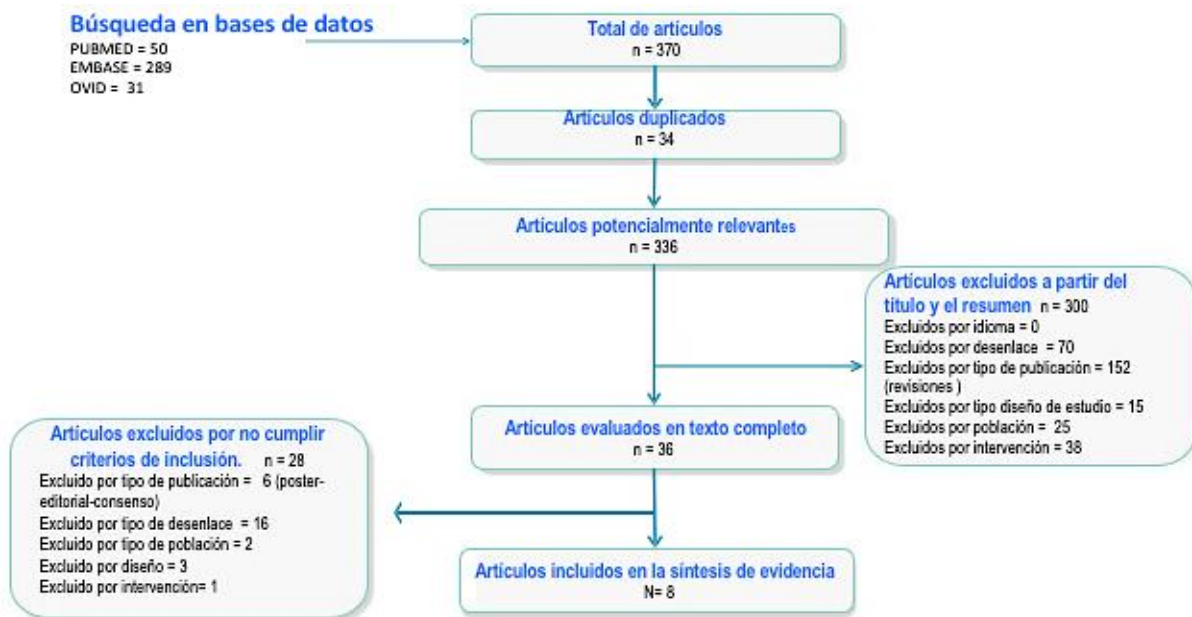
Fuentes de Efectividad

Para la obtención información de efectividad de las tecnologías del estudio se realizó una revisión de la literatura, con un protocolo de búsqueda en las bases de datos PUBMED, EMBASE y OVID CENTRAL con las palabras claves: diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, aGLP1, semaglutide, liraglutide, dulaglutide, iSGLT2, dapagliflozina, empagliflozina y enfermedad renal crónica. Los criterios de inclusión para la selección de los artículos fueron: revisiones sistemáticas y metanálisis, idioma inglés y español, que incluyeran como desenlace deterioro en función renal, diálisis o trasplante y muerte, se excluyeron documentos que no cumplieran estos criterios. (Anexo 1)

Como resultado de la búsqueda se identificaron 370 títulos, se excluyeron 34 duplicados y en primera revisión por título y resumen se excluyeron 328 por no cumplir los criterios de inclusión. A las 8 publicaciones seleccionadas se aplicó herramienta AMSTAR para evaluación de calidad (Figura 3). Al revisar los desenlaces renales, se encontró que la mayoría de artículos informan un desenlace renal compuesto o MARE (Mayor Adverse Renal Events), el cual no está uniformemente definido, así los desenlaces en los estudios difieren (albuminuria mayor a 300mg% y/o aumento de la albuminuria y/o cambios en la tasa de filtración glomerular y/o deterioro mayor a 40% de la tasa de filtración glomerular y/o muerte renal y/o ingreso a diálisis y/o necesidad de trasplante), pocas revisiones desglosan los resultados de este desenlace compuesto. Por

lo tanto, se escogió el artículo con puntuación de calidad alta que mejor respondiera la pregunta de investigación y que se enfocara en los desenlaces de interés: paso a estadio 5 de ERC y muerte.

Figura 3. Diagrama Prisma (20), selección de artículos fuentes de efectividad.



Fuente: Elaboración propia.

El documento escogido como fuente de efectividad es Palmer et al 2021, un metanálisis en red que analiza los resultados de desenlaces cardiovasculares y renales de las moléculas iSGLT2 y aGLP1, este documento es fuente de la Guía Rápida para Reino Unido para uso de iSGLT2 y aGLP1 en adultos publicada este año (21). En este ensayo para el evento renal se analizaron 33 estudios con cerca 98 mil pacientes, informando los desenlaces (progresión a estadio 5 o riesgo de muerte). Los autores clasifican los pacientes en grupos de riesgo donde la efectividad es diferente:

1. Riesgo muy Bajo: personas con función renal normal, con menos 3 factores de riesgo cardiovascular (CV) – (ERC 1)

2. Riesgo Bajo: personas con TFG 75 – 90ml min, con 3 factores de riesgo CV (ERC 2)
3. Riesgo Moderado: personas con TFG 45-75 ml min sin albuminuria (3A sin albuminuria)
4. Riesgo Alto: personas TFG < 45ml min o 45-75ml min con albuminuria (3A con albuminuria / ERC 3B)

El estudio informa los desenlaces para los iSGLT2 y aGLP1 en comparación con el tratamiento estándar (sin el tratamiento) y entre sí, además se realizó un análisis de metaregresión calculando el impacto a 5 años en 1000 pacientes. Con base en esta información se calculan las probabilidades de ocurrencia de los eventos (ver Tabla). En el documento se analizaron igualmente otros desenlaces cardiovasculares, hospitalizaciones y efectos adversos de los medicamentos. Se denota que la presencia de albuminuria mayor 300mg/g equipara la gravedad de la ERC 3A a la del estadio 3B.

**Tabla 1. Efectividad de ISGLT-2 y AGLP-1:
Probabilidades de Ocurrencia de los Eventos ERC-5 y Muerte**

PROBABILIDADES ESTIMADAS * ISGLT2 - RR 0,71 (0,57 -0,89) aGLP1 -RR 0,78 (0,69-0,92)	Proyección			Probabilidad **		
	1000 pacientes a 5 años			USUAL	ISGLT2	aGLP1
	USUAL	ISGLT2	aGLP1			
ESTADIO 2 - ERC 5	10	7	8	0,0020	0,0014	0,0016
ESTADIO 2 - MUERTE	70	55	62	0,0140	0,011	0,013
ERC 3A SIN ALBUMINURIA- ERC 5	20	14	16	0,004	0,0028	0,003
ERC 3A SIN ALBUMINURIA- MUERTE	120	95	107	0,025	0,02	0,022
ERC 3B / ERC 3A CON ALBUMINURIA - ERC 5	92	66	73	0,019	0,013	0,015
ERC 3B / ERC 3A CON ALBUMINURIA - MUERTE	170	136	153	0,037	0,028	0,032
Probabilidad ERC 5 A MUERTE CAC 2019	0,17 NO SE MODIFICA CON INTERVENCIONES +					

Fuente: elaboración propia a partir de Palmer 2021* ((13), cálculo de probabilidades según recomendaciones Gidwani 2019 (22), CAC 2019 +(2)

Fuentes de Costos

Para la identificación y cuantificación de los costos se construye un caso tipo para cada uno de los estadios de enfermedad renal crónica 2, 3A sin albuminuria y 3A con albuminuria/3B. Cada uno de ellos tuvo en cuenta las frecuencias y dosis según los

lineamientos propuestos en la Guía de ERC (16), la consulta a 2 expertos de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión mediante cuestionario web y finalmente los lineamientos determinados el anexo técnico de reporte a CAC. El estudio se limitó a los costos directos médicos incluyendo los costos futuros teniendo en cuenta la proyección de la enfermedad en el tiempo: uso de los medicamentos de interés en el largo plazo y la necesidad de procedimientos al alcanzar estadio 5: diálisis, trasplante o TMND (Terapia Médica No Dialítica)(19).

Para la identificación de los procedimientos se utilizan los códigos de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) y los códigos ATC (Anatomic, Therapeutic and Chemical Classification System) para identificación de los medicamentos. Para la valoración monetaria de las intervenciones farmacológicas se tuvo en cuenta el Sistema de Información de Medicamentos (SISMED) y para procedimientos el manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) del 2001 más un 30%, con ajuste según IPC a 2020 (23).

En la Tabla 2 se presentan los costos del tratamiento farmacológico y de los estadios incluidos en el modelo. El detalle del cálculo para cada caso tipo se presenta en el Anexo 2. Los costos de los medicamentos varían de acuerdo con el estadio de la enfermedad renal ya que se utilizan en diferentes frecuencias y dosis según la severidad de la misma. Para los costos de la ERC estadio 5, se tienen en cuenta las posibilidades de tratamiento en este estadio: Diálisis peritoneal, hemodiálisis, trasplante renal y TMND según las proporciones informadas por la CAC.

Tabla 2. Costos Médicos de la Enfermedad Renal Crónica – Diabetes en los Estadios ERC2, ERC3a sin albuminuria, ERC 3a con albuminuria /ERC 3b y ERC 5

Estadio	Costo de tecnología en salud		Costo mínimo	Costo promedio	Costo máximo
ERC 2	Costo total tratamiento Estandar		\$1.107.347	\$1.505.407	\$3.269.259
	Medicamentos, Interconsultas, Paraclínicos				
	ISGLT-2	Empagliflozina / Dapagliflozina	\$960.484	\$1.110.718	\$2.604.868
	AGLP-1	Liraglutide, Dulaglutide /Semaglutide	\$4.068.972	\$4.433.771	\$4.995.582
ERC 3A sin albuminuria	Costo total tratamiento Estandar		\$1.116.592	\$1.515.015	\$2.604.868
	Medicamentos, Interconsultas, Paraclínicos				
	ISGLT-2	Empagliflozina / Dapagliflozina	\$960.484	\$1.110.718	\$2.604.868
	AGLP-1	Liraglutide, Dulaglutide /Semaglutide	\$3.653.536	\$4.035.328	\$4.151.513
ERC 3A con albuminuria y ERC 3B	Costo total tratamiento Estandar		\$2.073.172	\$2.506.319	\$3.914.242
	Medicamentos, Interconsultas, Paraclínicos				
	ISGLT-2	Empagliflozina / Dapagliflozina	\$799.916	\$907.664	\$2.208.068
	AGLP-1	Liraglutide, Dulaglutide /Semaglutide	\$3.682.815	\$4.033.025	\$4.140.721
ERC 5	Diálisis / Trasplante/ TMND	Hemodialisis / Dialisis Peritoneal/ Acceso/ Interconsultas /Medicamentos	\$27.591.480	\$30.012.324	\$33.584.322

Fuente: elaboración propia a partir de Manual Tarifario ISS 2001(23), SISMED y Documento de actualización de UPC 2021 (14).

Análisis del Caso Base y Análisis de Sensibilidad

Los resultados del caso base informan los costos estimados del estadio para cada estrategia: tratamiento estándar, iSGLT2 y aGLP1. Se realiza el cálculo de la efectividad incremental y la RICE, con estos datos se aplica la regla de decisión según recomendación IETS, para el caso Colombia, la estrategia es costoefectiva si está en umbral menor a 1 PPCA, probablemente costo-efectiva entre 1 y 3 PPCA, y no es costoefectiva si es mayor a 3PPCA. Tabla 3. (19)

A los resultados del modelo se le aplica un análisis de sensibilidad probabilístico, partir de una simulación de Montecarlo de 2 orden de una cohorte de 1000 pacientes para cada etapa de la ERC usando las variables: valores superiores e inferiores del RR según los intervalos de confianza reportados en el estudio de referencia de la efectividad, los costos mínimo, promedio y máximo, las probabilidades de ocurrencia de los eventos con

sus parámetros alfa y beta (calculadas a partir de las probabilidades como porcentaje pacientes con y sin el evento) para cada estadio e intervención, y las tasas de descuento según recomendación IETS

Se aplican funciones de distribución de probabilidad logarítmica para los RR, triangular para los costos y beta para las probabilidades (24) Así mismo, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos para las variables de interés en el modelo: costo de los medicamentos, tasa de descuento, e intervalos superior e inferior de RR.

Resultados

Caso Base

Para los casos base en las diferentes etapas de la ERC, el iSGLT2 resulta como estrategia costo-efectiva en comparación con la terapia estándar con una RICE de \$22.766.356 por AVAG (Años de Vida Ganados) para el estadio 2, \$14.150.241 por AVAG para el estadio 3A sin albuminuria y \$ 6.132.787 por AVAG para el estadio 3B, observando una mayor costo-efectividad en los casos de ERC 3A con albuminuria y sin albuminuria y ERC 3B donde se puede considerar altamente costo-efectiva (menor a 1 PPCA, para 2020 USD \$5.333). La estrategia aGLP1 en comparación con los iSGLT2 se convierten en estrategia dominada, sin embargo en el estadio 3B /3A con albuminuria puede estar dentro del umbral máximo de disposición a pagar (3 PPCA) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de Costo-Efectividad de estrategias estándar, iSGLT2 Y aGLP1 en los Estadios ERC 2, ERC 3A sin albuminuria, ERC 3A con albuminuria /ERC 3B

Estadio	Estrategia	Costos COP	Costo Incremental COP	Efectividad AVAG	Efectividad incremental AVAG	RICE COP
ERC 2	Estandar	\$ 24.058.099		13,69		
	iSGLT2	\$ 40.158.466	\$ 16.100.367	14,39	0,71	\$ 22.766.356
	aGLP1	\$ 86.816.995	\$ 62.758.896	14,22	0,53	\$ 118.063.277
ERC 3A sin albuminuria	Estandar	\$ 30.045.793		11,99		
	iSGLT2	\$ 45.167.024	\$ 15.121.231	13,05	1,07	\$ 14.150.241
	aGLP1	\$ 81.498.378	\$ 51.452.585	12,78	0,80	\$ 64.511.685
ERC 3B /3A con Albuminuria	Estandar	\$ 43.320.510		9,85		
	iSGLT2	\$ 51.677.782	\$ 8.357.272	11,21	1,36	\$ 6.132.787
	aGLP1	\$ 83.303.122	\$ 39.982.612	10,85	1,00	\$ 39.858.254

Elaboración propia. Resultados Modelo.

El costo esperado de la estrategia iSLT2 es de \$40.158.466 para el estadio 2, \$45.167.024 para el estadio 3A sin albuminuria y \$51.677.782 en el estadio 3B/ 3A albuminuria. La estrategia aGLP1 es en promedio 2.7 veces mas costosa que la estrategia estándar y 1.9 veces mas costosa que la estrategia iSGLT2.

Análisis de Sensibilidad

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico (Figura 4A y 4B) se presentan en el gráfico de dispersión y curva de aceptabilidad. . Se observa que los iSGLT2 y aGLP1 tienen una efectividad similar, sin embargo, el costo incremental de los aGLP1 es casi 3 veces mayor que la estrategia dominante, con alta probabilidad que los resultados se mantengan incluso en los rangos paramétricos establecidos en el modelo.

En la curva de aceptabilidad (Figura 4B), se muestra que, en la mayor parte del rango de disposiciones a pagar, los iSGLT2 son estrategias costo-efectivas desde 1 PPCA en estadios 3A y 3B. Se evidencia como la estrategia tiene mejor impacto en la relación de costo-efectividad en los estadios más avanzados de enfermedad renal crónica. En cuanto a los aGLP1, la estrategia no es costo-efectiva en estadio 2, y puede ser costo-efectiva en una disposición a pagar de 2.1 veces el PPCA en estadio 3A y 1.7 veces el PPCA en estadio 3B.

Figura 4A. Gráfico de dispersión de ISGLT2, AGLP1 en comparación con el tratamiento estándar.

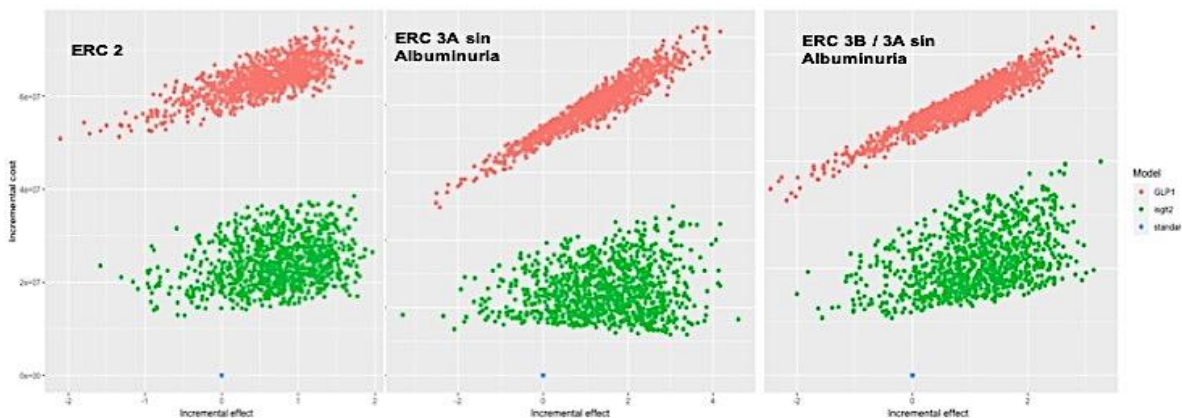
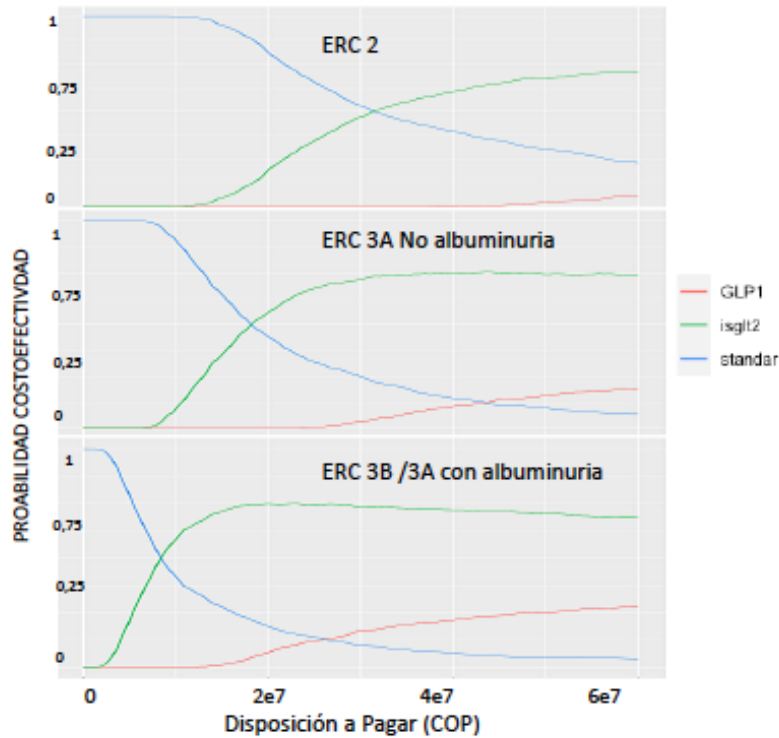


Figura 4b. Curvas de aceptabilidad de ISGLT2, AGLP1 en comparación con el tratamiento estándar



Para el análisis determinístico se realizó un análisis de tornado incluyendo variables de costos de las estrategias, la efectividad dada por los RR y las tasas de descuento. Al analizar la costo-efectividad incremental diferencial de las estrategias aGLP1 e iSGLT2 se identifica que la mayor oscilación en la costo-efectividad la influyen los RR (efectividad) de las estrategias, una disminución en la efectividad (RR mayor), aumenta la RICE lo cual puede llevar a superar el umbral de aceptabilidad. (Figura 5A). En cuanto al costo diferencial, igualmente las variables que mayor influencia tienen son la efectividad de ambos grupos de moléculas, a menor RR, hay menor costo diferencial de la estrategia. Figura 5B.

Figura 5a. Análisis de sensibilidad Determinístico. Grafico de Tornado. Costo efectividad diferencial

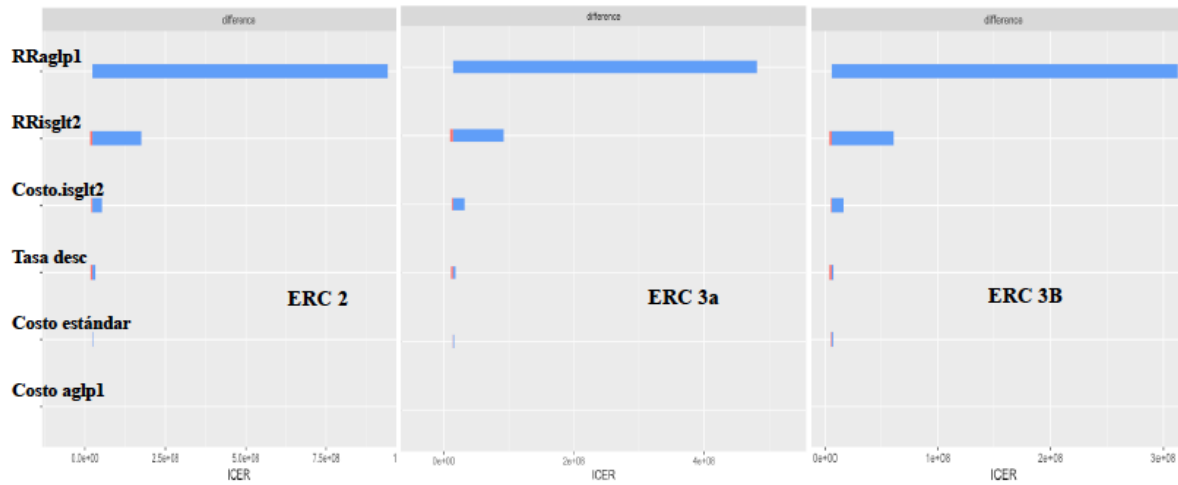
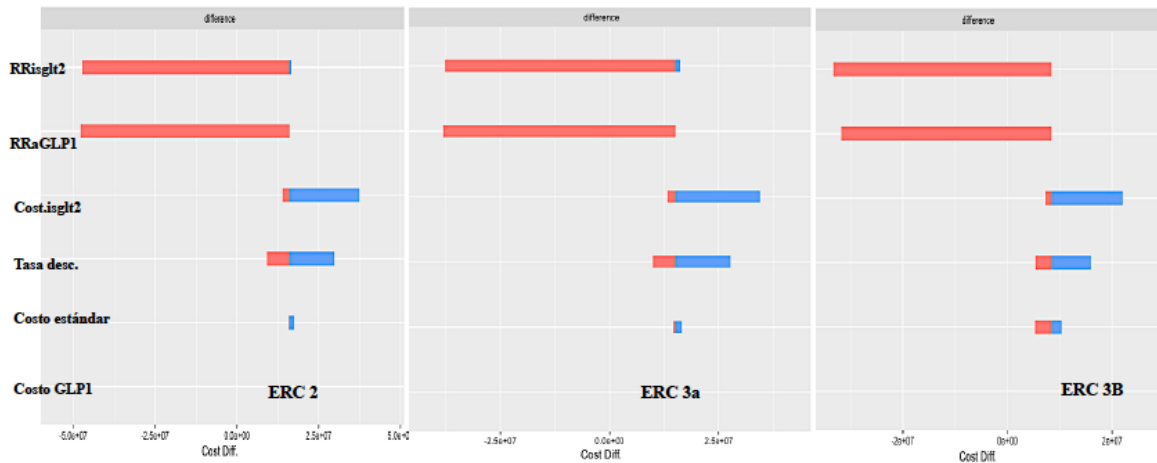


Figura 5b. Análisis de sensibilidad determinístico. Grafico de Tornado. Costo diferencial



Discusión.

Los resultados del presente estudio están en concordancia con las guías internacionales referentes como el Consenso Americano y Europeo de Diabetes (3) y KDIGO (25) en la que los medicamentos iSGLT2 se han convertido en una importante herramienta terapéutica, resultando en una estrategia costo-efectiva, particularmente en estadios ERC3A y 3B con y sin albuminuria. En cuanto a los aGLP1, particularmente en el desenlace renal la efectividad es ligeramente menor que los iSGLT2 con un costo casi

2 veces mayor, lo que ubica esta estrategia como dominada. Sin embargo, se aclara que estos medicamentos han mostrado beneficios clínicos importantes como reducción de peso, alto poder de control glicémico y beneficios cardiovasculares (estudios de efectividad y seguridad: REWIND, LEADER, SUSTAIN-6), que pueden ser sujetos igualmente de evaluaciones económicas posteriores para determinar su costo-efectividad en otras complicaciones de la DM2.

Desde 2020 todos los grupos farmacológicos en este estudio se encuentran en el PBS (Plan Básico de Beneficios en Salud), lo cual facilita su prescripción, es prioritario proponer y adoptar estrategias para la racionalización de su uso y definir los casos en los que se observe mayor efecto clínico y costo-efectividad. Si se considera la nefropatía diabética como una de las complicaciones más frecuentes y costosas, es pertinente considerar los iSGLT2 en los pacientes con esta patología particularmente en estadios 3A y 3B.

Paralelamente se ha generado la tendencia de la utilización de las estrategias combinadas iSGLT2 más aGLP1, suponiendo efectividades aditivas (26), esta opción también debe ser objeto de un análisis exhaustivo de costo-efectividad, pues podría sobrepasar el umbral de disposición a pagar de Colombia.

En cuanto a las limitaciones del estudio se resalta que solo se analiza una de las complicaciones graves de la DM2, enfermedad polimorfa y de presentación diversa. Sin embargo, el modelo presentado permite establecer conclusiones diferenciales de uso de estas moléculas en los estadios de ERC analizados.

En cuanto al estadio ERC 4, no se documenta información de efectividad en el artículo referenciado como fuente de efectividad ni en la literatura encontrada. Al momento, los iSGLT2 están indicados en nuestro país en TFG mayor a 45ml/min para empagliflozina y 60ml/min para dapagliflozina, ensayos como CREDENCE y DAPA-CKD, han puesto sobre la mesa la posibilidad de extender su uso en TFG hasta 25ml/min. De otro lado se reconoce la seguridad y efectividad de los aGLP1 en TFG hasta 15ml/min,

sin embargo, en la búsqueda realizada, la efectividad se informó solo en TFG superior a 30ml min por lo tanto no se puede concluir un análisis de costo-efectividad en ERC 4. El estadio 4 de la enfermedad renal supone mayores costos, complicaciones, y la alta posibilidad de ingreso a diálisis en el corto plazo, con limitación para la prescripción de moléculas frecuentemente usadas en diabetes (metformina o sulfonilureas), por lo cual el beneficio teórico de usar medicamentos como aGLP1 en población ERC 4, puede ser valioso.

Los hallazgos de este estudio sugieren que es altamente probable que la adición de los iSGLT2 resulte una estrategia costo-efectiva en comparación con la terapia estándar o con aGLP1 y debe considerarse en los pacientes con ERC2, y con mayor certeza en estadios 3A y 3B.

Referencias

1. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019 [Internet]. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
2. Cuenta de Alto Costo Colombia. Situación de la Enfermedad Renal Crónica, la Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus en Colombia, 2019. Cuenta de Alto Costo. 2019;1(2322–6323).
3. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. Vol. 26, Endocrine Practice. 2020.
4. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement

- by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(2).
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7).
 6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Estudio EMPA-REG: Empagliflozina redujo la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y un evento cardiovascular previo. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22).
 7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4).
 8. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups: Results from the Randomized CREDENCE Trial. *Circulation*. 2019;140(9).
 9. McMurray JJ v., Wheeler DC, Stefansson B v., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, et al. Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(12).
 10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <https://doi.org/101056/NEJMoa1603827> [Internet]. 2016 Jun 13 [cited 2021 Jul 31];54(9):101. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1603827>
 11. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193).
 12. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19).

13. SC P, B T, RA M, PO V, S L, Q H, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2021 Jul 31];372. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441402/>
14. Dirección de Regulación de Beneficios C y T de A en SaludM de SaludR de Colombia. Informe de Actualización integral de los Servicios y Tecnologías de Salud Financiados con Recursos de la UPC AÑO 2021 [Internet]. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/informe-actualizacion-servicios-tecnologias-financiados-upc2021.pdf>; 2021. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/informe-actualizacion-servicios-tecnologias-financiados-upc2021.pdf>
15. McEwan P, Bennett H, Khunti K, Wilding J, Edmonds C, Thuresson M, et al. Assessing the cost-effectiveness of sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: A comprehensive economic evaluation using clinical trial and real-world evidence. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(12).
16. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 31]. Available from: http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/12/GPC_enfermedad_renal_adopcion.pdf
17. Simple Markov Models (Homogeneous) [Internet]. [cited 2021 Oct 19]. Available from: https://cran.r-project.org/web/packages/heemod/vignettes/c_homogeneous.html
18. Esperanza de vida al nacer, total (años) | Data [Internet]. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.IN>
19. Moreno Viscaya M, Mejia Mejia A, Castro Jaramillo HE. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. 2014 [cited 2021 Jul 31]; Available from: https://www.iets.org.co/Archivos/64/Manual_evaluacion_economica.pdf

20. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. 2010;135(11).
21. Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, Guyatt GH, Palmer SC, Rodriguez-Gutierrez R, et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ [Internet]*. 2021 May 11 [cited 2021 Sep 19];373(9):22. Available from: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1091>
22. Gidwani R, Russell LB. Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers. *Pharmacoeconomics [Internet]*. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jul 31];38(11):1. Available from: </pmc/articles/PMC7426391/>
23. Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo No. 256 de 2.001. Colombia; 2001.
24. Soto Álvarez J. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: 2012.
25. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney International*. 2020;98(4).
26. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology [Internet]*. 2019 May 1 [cited 2021 Sep 28];7(5):356–67. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S221385871930066X/fulltext>

Anexos

Anexo 1. Protocolo de búsqueda

Anexo 2. Costos del Caso Tipo. ERC 2, ERC 3A, ERC 3B, ERC5.