



**Análisis de costo-utilidad de los inhibidores del SGLT2 (*Empagliflozina*, *Dapagliflozina*) para el tratamiento de pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) y NYHA II-IV en Colombia**

**Cost-utility analysis of SGLT2 inhibitors (*Empagliflozin*, *Dapagliflozin*) for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and NYHA II-IV in Colombia.**

Nancy Gineth Medina Amaya

Médica familiar

Juan David Moreno Cabrera

Médico general

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesora:

Paula Andrea Castro García, Economista, MSc en economía de la salud

Universidad de Antioquia  
Facultad de Ciencias Económicas  
Especialización en Evaluación Económica en Salud  
Medellín, Antioquia, Colombia

2022

---

Cita

(Moreno Cabrera & Medina Amaya, 2022)

---

**Referencia**

**Estilo APA 7 (2020)**

Moreno Cabrera, J. D. & Medina Amaya, N.G, (2022). *Análisis de costo-utilidad de los inhibidores del SGLT2 (Empagliflozina, Dapagliflozina) para el tratamiento de pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) y NYHA II-IV en Colombia* [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte II.



Centro de Documentación Economía

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

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

**Rector:** John Jairo Arboleda Céspedes.

**Decano/Director:** Sergio Iván Restrepo Ochoa.

**Jefe departamento:** Wilman Arturo Gómez Muñoz.

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.

**Tabla de contenido**

Resumen	6
Abstract	8
1 Introducción	10
2 Metodología	12
2.1 Modelo de decisión	12
2.1.1 Insumos del modelo	14
2.1.2 Probabilidades	14
2.1.3 Ponderaciones de utilidad	15
2.1.4 Costos	15
3 Análisis de sensibilidad y regla de decisión	19
4 Resultados	20
5 Discusión	23
6 Conclusión	27
7 Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.	28
8 Referencias	29

## **Lista de tablas**

**Tabla 1.** Parámetros del modelo \_\_\_\_\_ 17

**Tabla 2.** Resultados del análisis del caso base (Terapia farmacológica optima y dapagliflozina) \_\_\_\_\_ 20

**Tabla 3.** Resultados del análisis del caso base (Terapia farmacológica optima y empagliflozina) \_\_\_\_\_ 20

## Lista de figuras

Figura 1. Modelo de Markov que representa la probabilidad de transiciones entre diferentes estados de salud en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección disminuida (HF<sub>r</sub>EF). \_\_\_\_\_ 13

Figura 2. Diagrama de Tornado: Se presenta el análisis de sensibilidad univariado de la simulación del modelo de Markov. (A) Dapagliflozina + TFO vs TFO (B) Empagliflozina + TFO vs TFO \_\_\_\_\_ 21

Figura 3. Curva de aceptabilidad, que muestra la probabilidad de costo-efectividad en relación con la disponibilidad a pagar. (A) Dapagliflozina + TFO vs TFO (B) Empagliflozina + TFO vs TFO \_\_\_\_\_ 22

Figura 4. Plano de costo efectividad. (A) Dapagliflozina + TFO vs TFO (B) Empagliflozina + TFO vs TFO \_\_\_\_\_ 22

## **Análisis de costo-utilidad de los inhibidores del SGLT2 (Empagliflozina, Dapagliflozina) para el tratamiento de pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida (HFREF) y NYHA II-IV en Colombia**

### **Resumen**

#### Introducción

Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) son medicamentos antidiabéticos que han demostrado reducir el riesgo de hospitalización y de muerte cardiovascular en pacientes con HFREF. Este estudio se diseñó para determinar la costo-utilidad de añadir un SGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) al tratamiento farmacológico óptimo (TFO) de pacientes con HFREF.

#### Objetivo

Determinar la costo-utilidad desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, de añadir al tratamiento un inhibidor del SGLT2 (Empagliflozina, Dapagliflozina), comparado con la TFO en pacientes con HFREF y NYHA II-IV.

#### Materiales y métodos

Se realizó una evaluación económica de costo utilidad a través de un modelo de Markov para proyectar los costos y resultados clínicos de añadir un SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina) al TFO en pacientes mayores de 60 años con HFREF. Los datos se obtuvieron de los estudios DAPA-HF y EMPEROR-Reduced y se realizó ajuste con datos de Colombia. El horizonte temporal fue de por vida y se aplicó una tasa de descuento del 5%. Los costos fueron expresados en pesos colombianos (COP) del 2021. Los resultados se presentan en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y razón incremental de costo efectividad (RICE). Se realizaron varios análisis de sensibilidad.

#### Resultados

En Colombia el costo incremental de añadir dapagliflozina al TFO en pacientes con HFREF es de \$ 4.039.935 COP, asociado a una ganancia de AVAC de 0,42 comparado con el TFO y con una RICE de \$ 9.544.276 COP.

Así mismo el costo incremental de añadir empagliflozina al TFO en pacientes con HFREF es de \$2.883.320 COP, asociado a una ganancia de AVAC de 0,25 comparado con el TFO y con una RICE de \$11.406.193 COP.

Se condujeron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos que demostraron variabilidad en los resultados, los resultados de la curva de aceptabilidad indican que para una disponibilidad de pagar de \$69.150.201 la probabilidad de ser costo-efectiva es del 70% y del 68% con dapagliflozina y empagliflozina respectivamente.

#### Conclusión

Para pacientes con HFrEF con o sin antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2, el añadir un SGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) al TFO, comparado con el uso TFO, parece ser una opción costo-efectiva desde la perspectiva del sistema de salud colombiano.

#### Palabras clave:

Falla Cardíaca

Dapagliflozina

Empagliflozina

Inhibidor SGLT2

Costos

Colombia

---

## **Cost-utility analysis of SGLT2 inhibitors (Empagliflozin, Dapagliflozin) for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFREF) and NYHA II-IV in Colombia.**

### **Abstract**

#### Introduction

Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors are antidiabetic drugs that have been shown to reduce the risk of hospitalization and cardiovascular death in patients with HFREF. This study was designed to determine cost utility of adding an SGLT2 (dapagliflozin or empagliflozin) to the optimal pharmacological treatment (OPT) of patients with HFREF.

#### Objective

To determine from the perspective of the Colombian health system, the cost-utility of adding an SGLT2 inhibitor (Empagliflozin, Dapagliflozin) to the optimal pharmacological treatment (OPT) of patients with HFREF compared to OPT in patients with HFREF and NYHA II-IV.

#### Materials and Methods.

A cost-utility economic evaluation was performed through a Markov model to project the costs and clinical outcomes of adding SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin) to TFO in patients older than 60 years with HFREF. Data were obtained from the DAPA-HF and EMPEROR-Reduced studies and adjusted to data from Colombia. The time horizon was set to lifetime and a discount rate of 5% was applied. Costs were expressed in Colombian pesos (COP) of 2021. The results are presented in quality-adjusted life years (QALYs) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Several sensitivity analyses were performed.

#### Results

In Colombia, the incremental cost of adding dapagliflozin to the OPT in patients with HFREF is \$ 4.039.935 COP, associated with a QALY gain of 0,42 compared to OPT and with an ICER of \$ 9.544.276 COP.

Likewise, the incremental cost of adding empagliflozin to OPT in patients with HFREF is COP \$2,883,320, associated with a QALY gain of 0.25 compared to OPT and with a RICE of COP \$11,406,193.

Deterministic and probabilistic sensitivity analysis were conducted and showed variability in the results, the results of the acceptability curve indicate that for a willingness to pay of COP \$69.150.201 per QALY, the probability of adding dapagliflozin to OPT and being cost effective is 70% while for empagliflozin is 68%.

#### Conclusion

For patients with HFREF with or without a history of type 2 Diabetes Mellitus, adding a SGLT2 (dapagliflozin or empagliflozin) to OPT, compared to current OPT use, appears to be a cost-effective option from the Colombian health system perspective.

#### Keywords:

Heart Failure

Dapagliflozin

Empagliflozin

SGLT2 inhibitor

Costs

Colombia

## 1 Introducción

La falla cardiaca (FC) es un problema médico, económico y de salud pública creciente, con altas tasas de prevalencia e incidencia en todo el mundo, asociado al aumento de la edad poblacional y la esperanza de vida (1,2) Se ha estimado que la prevalencia de FC oscila entre el 0,4 y el 2,2% de la población de los países industrializados, y cada año se diagnostican entre 500.000 y 600.000 casos nuevos (1). La FC con fracción de eyección disminuida (HFREF) se define al tener una fracción de eyección ventricular menor del 40% y se estima afecta a la mitad de los pacientes con FC (3) .

En Colombia, la enfermedad cardiovascular (CV) fue la primera causa de muerte en 2019 con una tasa de mortalidad de 134,8 defunciones por 100.000 habitantes (4). En 2012, según datos del Ministerio de salud y de la protección social, la prevalencia de la enfermedad en la población general era del 2,3% aunque por subregistros es probable que sea mayor y acorde con los datos de estudios de carga de enfermedad en relación con la FC aguda como causa de consultas, se evidenció un aumento en el número de consultas por FC descompensada en urgencias y hospitalizaciones en el período 2009-2012 (3,5,6). Por otra parte, el predominio de HFREF es mayor en Colombia (73,4%) que en otros países occidentales (7).

Por lo anterior la FC constituye una enorme carga económica para los sistemas sanitarios de los países industrializados. Por ejemplo, Europa y Estados Unidos gastaron entre el 1 y el 2% de su presupuesto sanitario anual en FC (8) y aunque los gastos varían entre países de altos y medianos a bajos ingresos, se calcula que un 60% corresponde a costos directos y 40% a costos indirectos (9). Estados Unidos es el mayor contribuyente a los costes globales de FC y el responsable del 28,4% del gasto global total en FC; Europa representa el 6,83% de los costes totales de HF mundiales (1). En Colombia según Tamayo, Et al, encontró que el costo mensual promedio del tratamiento ambulatorio de FC fue de 304.318 COP (D.E. 760.876), con una mediana de 45.280 COP (RIC 25.539 - 109.715); los medicamentos representaron la fuente principal de consumo de recursos (55,2%). El costo promedio de la hospitalización por descompensación de

FC fue de 6.427.887 COP (D.E. 9.663.176); la estancia hospitalaria representó la mayor proporción del costo (29,1%) (10).

El tratamiento para la HFrEF está orientado por guías de tratamiento que actualmente incluyen un bloqueador del sistema renina-angiotensina-aldosterona (antagonista de receptor de aldosterona (IECA) o un inhibidor receptor de angiotensina (ARA)), betabloqueadores, antagonista de receptores de mineralocorticoides e inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (1). Recientemente un consenso de expertos de la sociedad europea de cardiología (ESC) (3) y el colegio americano de cardiología (ACC) (11) actualizó el manejo de pacientes con HFrEF, incorporando al tratamiento los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). La empagliflozina y dapagliflozina han demostrado reducir el riesgo de hospitalización y muerte CV por FC a pesar de la presencia o ausencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) a través de los ensayos clínicos DAPA-HF (12) y EMPEROR- Reduced (13).

De acuerdo con un análisis de impacto presupuestal los SGLT2 disponibles en Colombia para el año 2020 fueron dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina, siendo los 2 primeros los más usados según las prescripciones por MIPRES de los años 2018, 2019 y 2020; a partir del año 2021 estos medicamentos fueron incluidos en el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación para el tratamiento de la DM2 (14).

En el mundo se han realizado varios estudios de costo efectividad de añadir un SGLT2 al tratamiento usual para HFrEF, con hallazgos que sugieren valor intermedio y alto en relación con el tratamiento usual, con probabilidad de ser costo efectivo para los diferentes países (15–17), sin embargo, los sistemas de salud y condiciones económicas son diferentes a los de Colombia, generando incertidumbre sobre su relación de costo efectividad, por lo que se espera un impacto en los tomadores de decisión y en próximas actualizaciones de las Guías de Práctica Clínica del país, en relación con la adición de un SGLT2 al tratamiento usual de la HFrEF.

## 2 Metodología

Se realizó un estudio de costo utilidad en pacientes con HFrEF y NYHA II-IV. La población objeto del estudio se basó en las características de los pacientes en los estudios clínicos aleatorizados DAPA-HF (9) y EMPEROR-Reduced (13). La edad inicial de la corte hipotética simulada en el modelo de decisión fue de 60 años, adoptando la perspectiva del sistema de salud colombiano e incluyendo costos médicos directos solamente. Para el caso base se estableció un horizonte temporal de 12 años conforme la expectativa de vida y se aplicó una tasa de descuento de 5% tanto para costos como para resultados en salud, de acuerdo con las recomendaciones del manual metodológico del IETS (18).

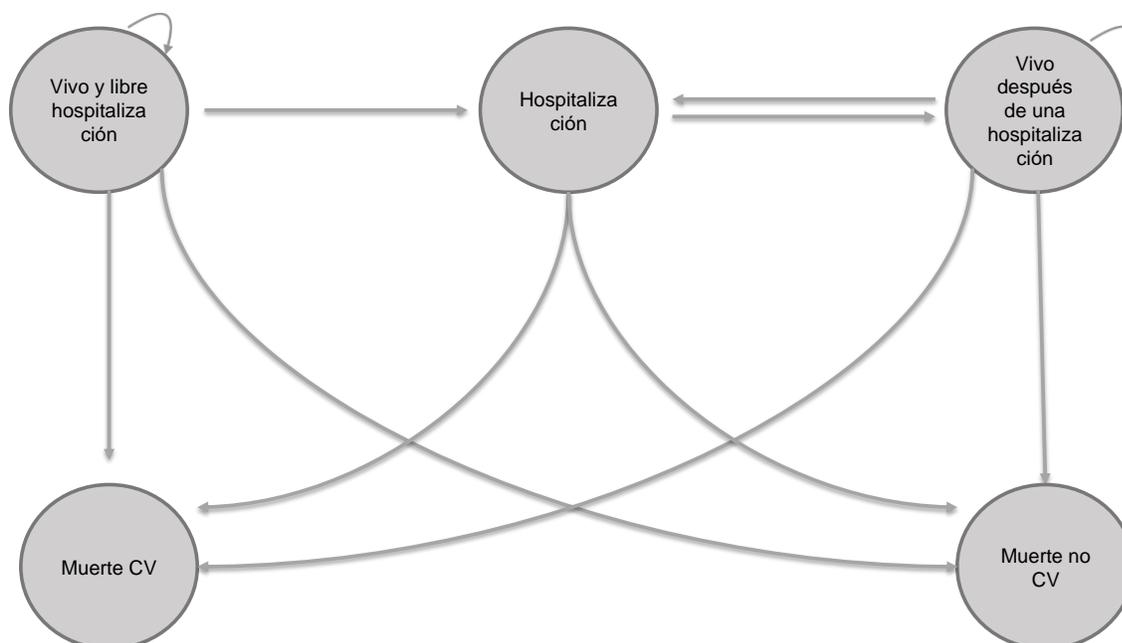
### 2.1 Modelo de decisión

Se diseñó un modelo de Markov comparando dos estrategias de tratamiento entre pacientes con HFrEF: 1) terapia farmacológica óptima, compuesta por un IECA o ARA II o un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina en adición con un betabloqueador y un antagonista de los receptores para mineralocorticoides; 2) dapagliflozina (10 mg diario) o empagliflozina (10 mg diario) añadido a la terapia farmacológica óptima. Una cohorte de pacientes con HFrEF podrán transitar entre diferentes estadios los cuales incluyen: vivo y libre de hospitalización; hospitalización por descompensación de FC; vivo después de una hospitalización; muerte por causa CV o muerte por causa no CV. Todos los pacientes iniciarán en el primer estadio, podrán transitar hacia la hospitalización y muerte. Luego, los pacientes que han estado hospitalizados y no transitaron hacia el estado absorbente (muerte) pasan al estado vivo después de una hospitalización y estos a su vez podrán transitar hacia la muerte o permanecer en el mismo estado. La duración de los ciclos será de 3 meses y se estableció un horizonte temporal de por vida. En el brazo de los pacientes con terapia farmacológica usual asociado a un inhibidor de SGLT2 (empagliflozina o dapagliflozina) se reproducirá el mismo modelo para ambas intervenciones, es decir, terapia

farmacológica usual para HFrEF y empagliflozina o terapia farmacológica usual para HFrEF y dapagliflozina. En la **Figura 1** se representa el modelo.

Considerando que la FC es una enfermedad cuyo curso real implica variabilidad, se asumen varios supuestos que facilitaron la simulación del modelo. Para el efecto en hospitalización no se realizó variación en la eficacia de dapagliflozina por la edad, conforme a los resultados de un análisis secundario del DAPA-HF que demostró que los efectos se mantienen en todo el espectro de edades (19); En cuanto a la empagliflozina se asumió que el efecto se mantiene asociado al grupo farmacológico, que se corroboró indirectamente con los resultados de un análisis secundario del EMPA-REG OUTCOME, donde los efectos en beneficios cardio-renales de la empagliflozina, se mantienen en pacientes adultos mayores con (DM2) y alto riesgo CV (20). Para la mortalidad CV y no CV los datos de los estudios se ajustaron a la población colombiana y dado que no existen datos sobre los efectos de los distintos SGLT2 en la muerte por causa no CV, se asume la misma probabilidad para ambos brazos del modelo y dentro de los pacientes que mueren por causa CV y no CV se encuentran aquellos que lo hicieron dentro o fuera de una hospitalización.

**Figura 1.** Modelo de Markov que representa la probabilidad de transiciones entre diferentes estados de salud en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección disminuida (HFrEF).



### 2.1.1 Insumos del modelo

Los insumos del modelo se presentan en la **Tabla 1**.

### 2.1.2 Probabilidades

La probabilidad de muerte CV se obtuvo a través de los estudios DAPA-HF (12) y EMPEROR-Reduced (13). En DAPA-HF durante el seguimiento a 18,2 meses la tasa de mortalidad en el grupo de dapagliflozina fue del 9,6% (n: 227, N:2373), mientras que en grupo de control fue del 11,5% (n:273, N: 2371) (HR: 0,82, IC 95% 0,69-0,98) (9). En el EMPEROR-Reduced el seguimiento del estudio fue durante 16 meses, la tasa de mortalidad en el grupo de empagliflozina fue del 10% (n:187, N:1863) y en el grupo de control fue del 10,8% (n:202, N:1867) (HR: 0,92, IC 95% 0,75-1,12) (13).

La probabilidad de muerte por causa no CV en los diferentes grupos etarios se obtuvo a través de la construcción tablas de vida de acuerdo con los datos de mortalidad suministrados por el DANE para el año 2021 en Colombia (4).

El riesgo de hospitalización por FC fue obtenido de los estudios DAPA-HF y EMPEROR-Reduced. El porcentaje de pacientes hospitalizados en el grupo de dapagliflozina y en el grupo de control fue del 10% (n:237, N: 2373) y del 13,7% (n:326, N: 2371) respectivamente (HR: 0.70, IC 95% 0.59-0.83) (9). Por otro lado, en el estudio EMPEROR-Reduced el porcentaje de hospitalización en el grupo de empagliflozina fue de 13,2% (n: 246, N:1863) y en el grupo de control fue de 18,3% (n: 342, N: 1867) (HR: 0.69, IC 95% 0.59-0.81) (13). Se asumió que las probabilidades de hospitalización se mantuvieron en el tiempo y que no variaron conforme la edad.

Las probabilidades de transición anuales tomadas de la literatura fueron transformadas a probabilidades trimestrales usando la siguiente fórmula (21):

$$r = -[\ln(1 - p)] / t$$

$$p = 1 - \exp(-rt)$$

### **2.1.3 Ponderaciones de utilidad**

Las ponderaciones de utilidad fueron tomadas de los datos publicados en CEA Registry DATA management (22) y otros datos reportados en literatura (23,24), debido a la escasez de datos publicados en Colombia. Para calcular la utilidad de los pacientes estables o libres de hospitalización se tuvo en cuenta la clase funcional NYHA (II, III, IV) la cual se distribuyó de acuerdo al porcentaje encontrado en el estudio RECOCALFA (7) y se tomó la utilidad ponderada.

En cuanto a los eventos adversos, se tuvieron en cuenta aquellos de interés que pudieran llevar a la interrupción o reducción de la dosis del tratamiento, los cuales se tratan de eventos adversos leves y no serios, que pueden ser manejados en el área ambulatoria, sin que generen hospitalización (12,13).

### **2.1.4 Costos**

Se realizó un estudio de microcosteo basado en un caso tipo, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano en el cual solo se incluyeron costos directos médicos expresados en pesos colombianos de 2021. La identificación de los recursos se realizó a través de recomendaciones de guía de práctica clínica a nivel nacional (25,26,27) e internacional (3,11), estudios clínicos (7,10,28,29,30,31,32) y en algunos casos recomendaciones por expertos clínicos. Los costos directos médicos se dividieron en costos ambulatorios y costos hospitalarios, ambos grupos incluyen consultas e interconsultas, medicamentos, apoyo diagnóstico y para el caso de la atención hospitalaria se añadieron intervenciones adicionales frecuentes al grupo de pacientes.

Los precios de los medicamentos se tomaron a partir de la información registrada en el Sistema de información de precios de medicamentos (SISMED) reportados para el año 2021 (33) y se tuvo en cuenta la Circular 10 de 2020 que regula los precios de los medicamentos (34). Los medicamentos se codificaron utilizando la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC) y se realizó búsqueda del código único de medicamento (CUM)(35) para cada uno de los principios activos. Dado que un principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes laboratorios

---

farmacéuticos, se estimó el precio mínimo, promedio y máximo ponderado de 1 mg para cada uno de los medicamentos utilizados. Para la distribución porcentual de uso de medicamentos, se usaron datos del Registro colombiano de falla cardiaca (RECOLFACA): resultados (7), además se calculó el costo ponderado por grupo farmacológico para el caso de los ARA II y betabloqueadores, de acuerdo con datos reportados de uso por el consenso de expertos utilizado en un estudio previo en Colombia (29).

Las consultas, laboratorios y procedimientos se codificaron usando la clasificación única de procedimientos de salud (CUPS) (36) y los costos fueron obtenidos conforme a las recomendaciones del manual metodológico del IETS , del manual tarifario ISS 2001 multiplicado por 76% que corresponde al ajuste de 30% más el 46% de acuerdo al ajuste por IPC hasta el año 2021 (18,37). La mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días según los datos aportados por RECOALFA (7) con un requerimiento de estancia en UCI del 5% de los casos hospitalizados y un promedio de 4 días de estancia en UCI, según los datos caracterización de una cohorte con FC en Colombia (31).

**Tabla 1. Parámetros del modelo**

	Valores	Rango	Distribución	Referencia
<b>• Probabilidad muerte cardiovascular</b>				
Dapagliflozina	0,01576805	0,0141-0,0173	beta	(12)
<b>Grupo comparador dapagliflozina</b>	0,019961909	0,0179-0,0219	beta	(12)
Empagliflozina	0,019638004	0,0176-0,0216	beta	(13)
<b>Grupo comparador empagliflozina</b>	0,021241357	0,0191-0,0233	beta	(13)
<b>• Probabilidad de hospitalización</b>				
Dapagliflozina	0,017194425	0,0154-0,0189	beta	(12)
<b>Grupo comparador dapagliflozina</b>	0,024086605	0,0216-0,0264	beta	(12)
Empagliflozina	0,026203479	0,0235-0,0288	beta	(13)
<b>Grupo comparador empagliflozina</b>	0,037227812	0,0335-0,0409	beta	(13)
<b>• Probabilidad de muerte no cardiovascular por edad</b>				
	0,0134	0,0134 – 0,039	beta	(4)
<b>• Costos</b>				
		Máximos – Mínimos		
Dapagliflozina	\$ 313.307	(234.980 – 391.634)	Uniforme	(33,34)
Empagliflozina	\$ 273.093	(204.820- 341.366)	Uniforme	(33,34)
Estable_(TFO + Seguimiento Ambulatorio)	\$ 359.406	(269.554 – 449.257)	Uniforme	(33,37)
Hospitalización Falla Cardíaca	\$ 2.615.488	(1.961.616 – 3.269.360)	Uniforme	(33,37)
<b>• Efectos adversos</b>				
Infecciones de vías urinarias	\$ 24.006	(18.161 – 31.513)	Uniforme	(33,37)
<b>• Utilidades</b>				
Hospitalización Falla Cardíaca	-0,1	(-0,080-0,130)	beta	(23,24)

---

<b>Vivo y libre Hospitalización – Vivo después de una hospitalización</b>	0,65884	(0,59-0,72)	beta	(23)
<b>NYHA II</b>	0,72	0,693-0,749	beta	(7,23)
<b>NYHA III</b>	0,59	0,551-0,629	beta	(7,23)
<b>NYHA IV</b>	0,508	0,412-0,605	beta	(7,23)
<b>• Tasa de descuento</b>	0,05	0,03-0,12		(18)

### 3 Análisis de sensibilidad y regla de decisión

Los parámetros claves fueron variados a través de rangos plausibles para evaluar la robustez del análisis de costo utilidad. Se realizó análisis de sensibilidad determinísticos de tipo univariados. Para los análisis univariados se incluyeron las variables que más generan incertidumbre: la probabilidad de muerte CV o no CV, el costo de añadir un inhibidor del SGLT2, costos de descompensación por FC, tasa de descuento, y el horizonte temporal, con lo cual se construyó un gráfico de tornado para cada uno de los SGLT2 (**Figura 2**).

También se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico con 1.000 simulaciones Monte Carlo, usando distribuciones beta para las probabilidades de transición de estados de salud y las ponderaciones de utilidad. Se utilizó una distribución uniforme para los costos, se presentan los resultados por medio de curva de aceptabilidad y gráfico de dispersión para cada uno de los SGLT2 (**Figura 3, Figura 4**).

Para determinar la relación entre los costos y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) esperados se utilizó la razón incremental de costo efectividad (RICE), la cual fue comparada con el umbral de costo efectividad. Para establecer el umbral se tomó como referencia la recomendación del Manual Metodológico del IETS, el cual determina un umbral entre uno y tres veces el PIB per cápita del país (18,38). De acuerdo con los datos oficiales del Banco de la República, el umbral para Colombia en 2021 tendría un valor máximo de \$69.150.201 de pesos colombianos (39). Los análisis fueron realizados en Excel versión 2021 (Microsoft Corporation, Estados Unidos). Todos los valores están expresados en pesos colombianos (COP) de 2021.

## 4 Resultados

Los resultados del caso base para el SGLT2 dapagliflozina son presentados en la **Tabla 2**. Para el caso del grupo de dapagliflozina + TFO, la efectividad fue de 8,38 AVAC, siendo ésta 0,42 mayor que en el grupo de control (TFO); El costo total para el grupo de dapagliflozina + TFO fue de \$ 9.130.047 COP el cual es \$ 4.039.935 COP mayor que en el grupo de control (TFO); La RICE fue de \$ 9.544.276 COP por AVAC ganado, la cual es menor a 1 PIB per cápita en Colombia para el año 2021.

**Tabla 2.** Resultados del análisis del caso base (Terapia farmacológica óptima y dapagliflozina)

Alternativas	Costos esperados	AVAC	Costo Incremental	Efectividad Incremental	RICE
TFO (Control dapagliflozina)	\$5.090.111 COP	7,96	-	-	
TFO + dapagliflozina	\$9.130.047 COP	8,38	\$4.039.935 COP	0,42	\$9.544.276 COP

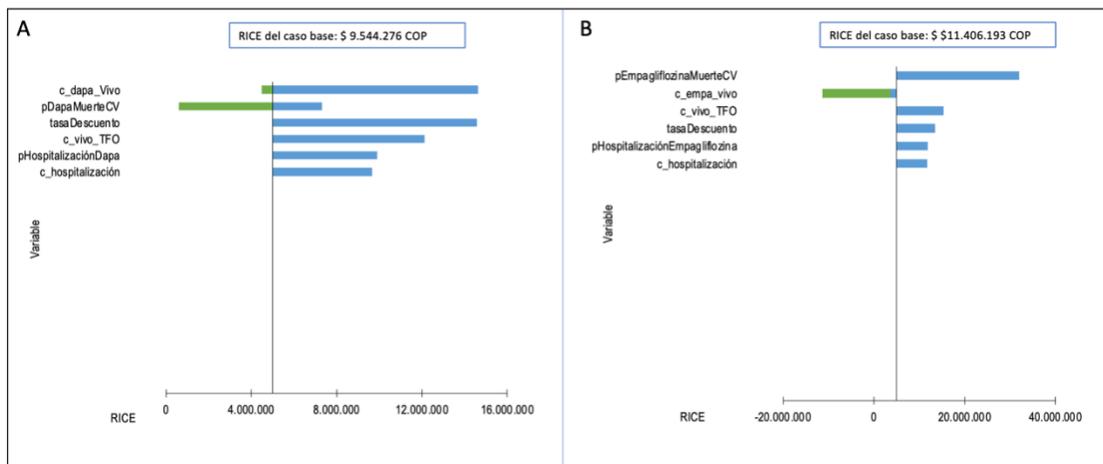
Los resultados del caso base para el SGLT2 empagliflozina son presentados en la **Tabla 3**. Para el caso del grupo de empagliflozina + TFO, la efectividad fue de 8,03 AVAC, siendo ésta 0,25 mayor que en el grupo de control (TFO); El costo total para el grupo de empagliflozina + TFO fue de \$8.260.196 COP el cual es \$2.883.320 COP mayor que en el grupo de control (TFO); La RICE fue de \$11.406.193 COP por AVAC ganado, la cual es menor a 1 PIB per cápita en Colombia para el año 2021.

**Tabla 3.** Resultados del análisis del caso base (Terapia farmacológica óptima y empagliflozina)

Alternativas	Costos esperados	AVAC	Costo Incremental	Efectividad Incremental	RICE
TFO (control empagliflozina)	\$5.376.876 COP	7,77	-	-	
TFO + empagliflozina	\$8.260.196 COP	8,03	\$2.883.320 COP	0,25	\$11.406.193 COP

Al realizar los análisis de sensibilidad determinístico univariados en el grupo de dapagliflozina + TFO vs TFO, y al modificar los parámetros seleccionados se observa que la variable que mayor genera impacto en la RICE es el costo del tratamiento con dapagliflozina, seguido por la probabilidad de muerte CV y la tasa de descuento (**Figura 2A**); En cuanto a los análisis de sensibilidad determinístico univariados en el grupo de empagliflozina + TFO vs TFO, se observa mayor impacto en la RICE en la modificación de las variables de probabilidad de muerte CV y el costo del tratamiento con empagliflozina (**Figura 2B**).

**Figura 2.** Diagrama de Tornado: Se presenta el análisis de sensibilidad univariado de la simulación del modelo de Markov. (A) Dapagliflozina + TFO vs TFO (B) Empagliflozina + TFO vs TFO



Los resultados de la simulación de Monte Carlo se presentan a través de curvas de aceptabilidad, frente a una disponibilidad a pagar de \$23.050.067 COP (1 PIB per cápita), la probabilidad de ser costo-efectiva con dapagliflozina es del 58% y para empagliflozina del 54%, mientras que con una disponibilidad a pagar de \$69.150.201 COP (3 PIB per cápita) la probabilidad de ser costo-efectiva es del 70% y del 68% con dapagliflozina. (**Figura 3A**) y empagliflozina respectivamente (**Figura 3B**).

Los resultados de la simulación de Monte Carlo con diferentes parámetros de distribución se presentan además en el plano de costo-efectividad a través de un gráfico de dispersión, observando la mayoría de distribución de puntos en el cuadrante superior derecho (opción más efectiva y costosa) para ambos SGLT2, pero demostrando menos variabilidad en la posibilidad de ser costo-efectiva la opción con dapagliflozina (**Figura 4A y Figura 4B**).

Figura 3. Curva de aceptabilidad, que muestra la probabilidad de costo-efectividad en relación con la disponibilidad a pagar. (A) Dapagliflozina + TFO vs TFO (B) Empagliflozina + TFO vs TFO

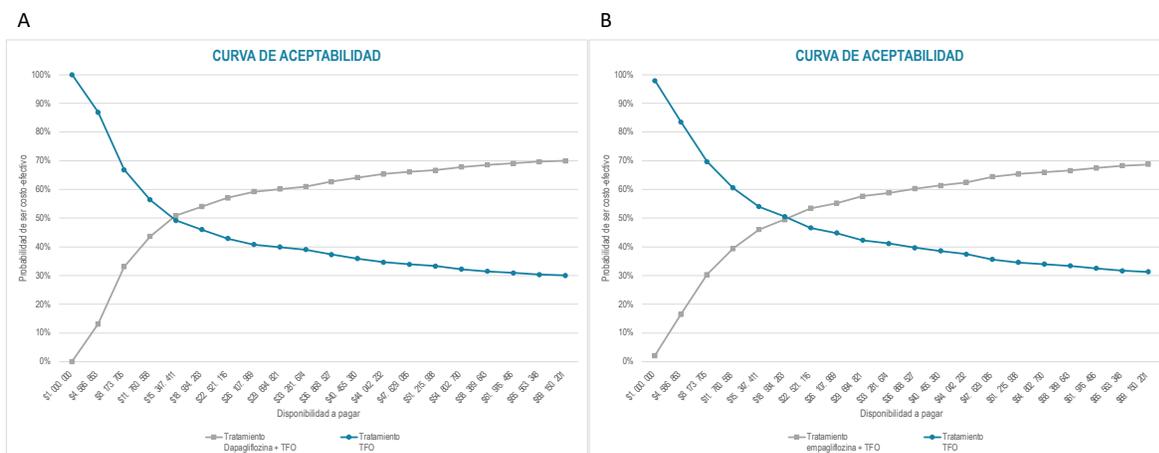
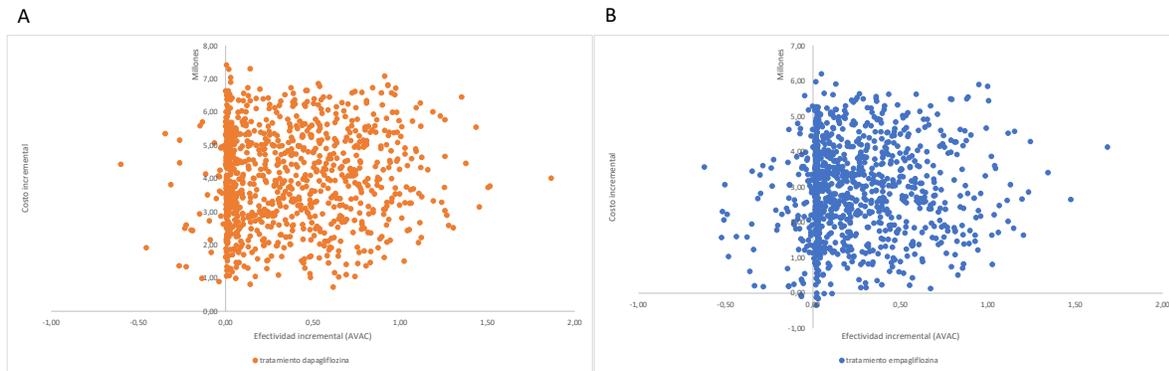


Figura 4. Plano de costo efectividad. (A) Dapagliflozina + TFO vs TFO (B) Empagliflozina + TFO vs TFO



## 5 Discusión

Evidencia de alta calidad ha demostrado que el agregar inhibidores del SGLT2 al tratamiento estándar de la HFrEF reduce la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por falla cardiaca (12, 13); Aun así, éste es el primer estudio de costo utilidad de añadir dapagliflozina o empagliflozina al TFO en pacientes con HFrEF basado en datos de los estudios DAPA-HF (12) y EMPEROR Reduced (13), con datos ajustados a la población colombiana.

Este estudio demostró para el caso base que ambas intervenciones son estrategias costo-efectivas, la RICE fue de \$ 9.544.276 COP por AVAC ganado para dapagliflozina y de \$11.406.193 COP por AVAC ganado para empagliflozina estando por debajo de 1 PIB per cápita para Colombia en el año 2021. Tanto para dapagliflozina como empagliflozina, existen variables sensibles que modifican la RICE, en especial la probabilidad de muerte cardiovascular cuando se utiliza un inhibidor del SGLT2. Al realizar análisis de sensibilidad probabilísticos, la probabilidad de ser costo-efectiva cuando la disponibilidad a pagar es de 3 PIB per cápita, corresponde al 70% con dapagliflozina y 68% con empagliflozina y al representar las simulaciones en el plano de costo efectividad para ambas intervenciones la dispersión demuestra mayores costos con diferencias discretas en efectividad para ambos casos (**Figura 4A** y **Figura 4B**).

Aunque no se realizó una comparación directa entre ambos SGLT2, según el modelo simulado dapagliflozina parece tener una mayor ventaja económica y en efectividad que empagliflozina lo cual puede deberse al tipo de población enrolada en cada uno de los estudios base, entendiendo que el EMPEROR Reduced incluyó

población con mayor severidad y en consecuencia la incidencia del resultado primario fue 40% mayor que el reportado por DAPA-HF (13). Sin embargo, se espera que una vez se encuentren datos disponibles en estudios clínicos aleatorizados y metaanálisis que comparen estas dos intervenciones se pueda realizar ajustes al modelo de evaluación económica. Por otra parte, estudios como el RECOLFACA (7) son de gran importancia ya que llevaron a cabo en Colombia, la caracterización de los pacientes con falla cardíaca y nos permitió realizar ajustes al modelo de acuerdo con las características de la población colombiana con HFREF.

De llegar a optar por la recomendación de añadir un inhibidor del SGLT2 al manejo óptimo de falla cardíaca como se encuentra propuesto en las actuales guías de práctica clínica se podrá reducir los costos médicos directos, mejorando el pronóstico y reduciendo las tasas de hospitalización y muerte por causa cardiovascular.

Aunque éste estudio solo tomo en cuenta pacientes con HFREF, estudios recientes han demostrado disminución en hospitalización y mortalidad cardiovascular en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección conservada (40,41) y además, parece tener beneficio adicional en pacientes con DM2 y alto riesgo CV en la disminución de la progresión de la enfermedad renal crónica (42), por tal motivo, es posible que los efectos positivos de añadir un inhibidor del SGLT2 puedan traer beneficios adicionales que modifiquen la costo-efectividad de esta alternativa.

El resultado obtenido con dapagliflozina es similar a los resultados brindados por un estudio recientemente publicado en Colombia (28), siendo consistentes con los estudios realizados en otros países en donde se ha encontrado como una opción costo-efectiva para cada uno de las perspectivas empleadas y que justifican su inclusión en guías de práctica clínica internacionales (15–17). No hay estudios previos con la opción de empagliflozina en Colombia, sin embargo, en China se realizó un estudio similar evaluando las mismas dos opciones de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina), produciendo efectos similares a los encontrados en éste estudio, con diferencias mínimas en efectividad, con ganancia de AVAC menores a 0,5 en ambos grupos, mayores costos y una RICE por debajo del umbral establecido y con brechas entre ambos SGLT2 que favorecen a la dapagliflozina (43).

En éste estudio se definieron estados para el modelo de Markov diferentes a los establecidos en otros estudios dónde se tomaron en cuenta los estadios NYHA, debido a las limitaciones de esta clasificación en términos de obtención, reproducibilidad y dificultad para mostrar adecuadamente el curso de la enfermedad que demarque la progresión de la FC, tampoco se acogieron las utilidades en términos de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Total Symptom Score (KCCQ-TSS) reportados en los estudios base, en vista de que no representan un reflejo de las preferencias de los pacientes Colombianos, por lo que se intentó ampliar las preferencias usando utilidades obtenidas del Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry; así mismo tampoco se realizó una evaluación por subgrupos de pacientes diabéticos, no obstante se presumen resultados similares donde la RICE es menor en la población diabética al añadir un SGLT2 (15–17, 22, 28, 43).

Como limitantes propias del estudio se menciona la asunción de que todos los pacientes toleraron la dosis máxima, sin presentarse discontinuación del uso del SGLT2, además al no haber un reporte específico de las causas de hospitalización se aceptaron todas como asociadas a FC, en cuanto a las probabilidades de transición para hospitalización se mantuvo fija y sin redistribución etaria, aunque se espera un mayor beneficio del efecto de SGLT2 en población mayor (19). Por el lado de los eventos adversos, no se tuvieron en cuenta eventos serios por diferencias no significativas con el grupo control y en el caso de algunas porque su presentación se asociaba sólo a los pacientes con antecedentes de DM2, por otra parte, no se incluyó el costeo de pacientes con FC con requerimiento de un dispositivo médico o algún tipo de cirugía y desde el punto de vista de los análisis de sensibilidad univariados no se incluyó uno sobre el horizonte temporal al no considerarla como una variable que generará mayor incertidumbre. Por el lado de la regla de decisión, se optó por la opción con un umbral menor a 3 PIB per cápita, no obstante, un estudio reciente para Colombia, informa que el umbral de costo-efectividad estimado corresponde por cada AVAC ganado a \$17.000.000 COP a precios de 2019 (44) y al comparar es un sentido conservador éste umbral contra el plano de costo-efectividad se encuentran probabilidades de costo-efectividad cercanas al 50% para ambos SGLT2, lo que genera incertidumbre al tomador de decisión.

En lo que respecta a la continuidad de evaluaciones de tecnología, se puede derivar un posterior análisis por subgrupos de acuerdo con el antecedente de DM2 y otras evaluaciones en relación con ensayos clínicos en curso con FC con fracción de eyección preservada (45,46). A su vez es recomendable observar la concreción de estudios que permitan comparar los SGLT2 VS un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina, evaluados bajo los mismos objetivos, como una opción terapéutica con menor impacto presupuestario (43,47).

Finalmente, los resultados aquí mostrados pueden servir de insumo para la actualización de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de las sociedades científicas del país.

## 6 Conclusión

Para pacientes con HFREF con o sin antecedente de DM2, el añadir un SGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) al TFO, comparado con el uso TFO, parece ser una opción costo-efectiva desde la perspectiva del sistema de salud colombiano frente a un umbral de 3 PIB per cápita.

## **7 Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.**

Los autores del presente manuscrito declaramos que éste es un trabajo original, financiado con recursos propios y que se ha desarrollado como parte de la Especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia.

## 8 Referencias

1. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2018 May 2 [cited 2021 Nov 12];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716540/>
2. Hernández-Leiva E. Epidemiology of acute coronary syndrome and heart failure in Latin America. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2011;64(SUPPL. 2):34–43.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* [Internet]. 2021 Sep 21;42(36):3599–726. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
4. Ministerio de Salud y Protección Social, Dirección de Epidemiología y Demografía, Cooperación Bloomberg-Vital Strategies. Mortalidad en Colombia. Período 2020-2021. Medición de la Mortalidad por todas las causas y Covid-19. 2022.
5. Torres A. Capítulo 1. Introducción. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016 Mar 1;23:4–5.
6. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Carga de enfermedad de la insuficiencia cardiaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Nov 12];69(11):1051–60. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-carga-enfermedad-insuficiencia-cardiaca-enamericalatina-articulo-S0300893216302469>
7. Gómez-Mesa JE, Saldarriaga-Giraldo CI, Echeverría LE, Luna-Bonilla P, RECOLFACA GI. Registro colombiano de falla cardiaca (RECOLFACA): resultados. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2022 Feb 25;28(4).
8. Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic Burden of Heart Failure in the Elderly. *PharmacoEconomics* 2008 26:6 [Internet]. 2012 Sep 22 [cited 2021 Nov 12];26(6):447–62. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-200826060-00001>
9. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2014 Feb 15 [cited 2021 Nov

- 12];171(3):368–76. Available from:  
<http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527313022389/fulltext>
10. Fuquen DCT, Rodríguez VA, Reyes MXR, Roncancio MR, Franco C, Ibarra MT, et al. Costos ambulatorios y hospitalarios de la falla cardíaca en dos hospitales de Bogotá. *Acta Médica Colombiana* [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2021 Nov 14];38(4):208–12. Available from: <http://actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/205>
  11. Heidenreich PA, Biykem Bozkurt C, Aguilar D, Larry Allen FahaA, Joni Byuny Monica M Colvin FhfsaJ, Anita Deswal Faha, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022 May [cited 2022 May 8];79(17):e263–421. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109721083959>
  12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303> [Internet]. 2019 Sep 19 [cited 2021 Nov 14];381(21):1995–2008. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303>
  13. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
  14. Ministerio de Salud y Protección Social, Dirección de regulación de beneficios, costos y tarifas del aseguramiento en salud. Informe de la actualización integral de los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la UPC año 2020. 2021.
  15. Krittayaphong R, Permsuwan U. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2021;322:183–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.017>
  16. Yao Y, Zhang R, An T, Zhao X, Zhang J. Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3582–92.
  17. Isaza N, Calvachi P, Raber I, Liu CL, Bellows BK, Hernandez I, et al. Cost-effectiveness of Dapagliflozin for the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Network Open*. 2021;4(7):1–14.

18. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. IETS; 2014. Disponible en: [https://www.iets.org.co/Archivos/64/Manual\\_evaluacion\\_economica.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/64/Manual_evaluacion_economica.pdf)
19. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights from DAPA-HF. *Circulation*. 2020;100–11.
20. Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age and Ageing*. 2019 Nov 1;48(6):859–66.
21. Gray AM, Clarke PM, Wolstenhome JL, Wordsworth S. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare*. 1.<sup>a</sup> ed. United States: Oxford University Press; 2011.
22. Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry. [Internet]. [Consultado 3 Abril 2022]. Disponible en: <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/cea-registry>
23. King JB, Shah RU, Bress AP, Nelson RE, Bellows BK. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2016 May 1;4(5):392–402.
24. Blum M, Oien H, Carmichael H, Heidenreich P, Owens D, Goldhaber-Fiebert. Cost Effectiveness of Transitional Care Services After Hospitalization With Heart Failure. *Annals of internal medicine*. *Ann Intern Med*. 2020;172(4):248-57
25. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. Guía para profesionales de la salud 2016. 1.<sup>a</sup> ed. Bogotá D.C.; 2016.
26. Sociedad Colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular. Actualización 2017 - Versión de bolsillo Consenso Colombiano para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Bogotá; 2017.
27. Gómez-Mesa JE, Saldarriaga C, Jurado AM, Marino A, Rivera A, Herrera Á, et al. Consenso colombiano de falla cardíaca avanzada: capítulo de Falla Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol*. 2019;26(S2):3-24.

28. Gil-Rojas Y, Lasalvia P, García Á. Cost-utility of dapagliflozin plus standard treatment compared to standard treatment for the management of heart failure with reduced ejection fraction in Colombia. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2021;1-9.
29. Atehortúa S, Senior JM, Castro P, Ceballos M, Saldarriaga C, Giraldo N, et al. Cost utility analysis of an implantable cardioverter- defibrillator for the treatment of patients with ischemic or non-ischemic New York Heart Association class II or III heart failure in Colombia. *Biomédica*. 2019;39:502-12.
30. Chaves Santiago WG, Diaztagle Fernández JJ, Sprockel Díaz JJ, Hernández Cruz JI, Benavides Bermúdez JM, Henao Carrillo DC, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes con falla cardiaca descompensada. *Acta Médica Colombiana*. 2014;39(4):314-20.
31. Muñoz-Mejía OA, Sierra-Vargas EC, Zapata-Cárdenas A, Isaza-Montoya M, Muñoz-Cifuentes MA, Sánchez-Echavarría JD, et al. Caracterización sociodemográfica y clínica de una población con falla cardíaca aguda: cohorte MED-ICA. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25(3):200-8.
32. Romero M, Arango CH. Análisis de costo efectividad del uso de metoprolol succinato en el tratamiento de la hipertensión arterial y la falla cardiaca en Colombia. *Rev Colomb Cardiol*. 2012;19(4):160-8.
33. Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED). [Internet]. [Consultado 15 Marzo 2022]. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>
34. Ministerio de Salud y de la Protección Social. Circular 10 de 2020. Por la cual se unifica y se adiciona el listado de los medicamentos sujetos al régimen de control directo de precios, se fija su precio máximo de venta, se actualiza el precio de algunos medicamentos conforme al Índice de precios [Internet]. 2020. Disponible en: <http://minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/circular-10-de-2020.pdf>
35. CÓDIGO ÚNICO DE MEDICAMENTOS VIGENTES | Datos Abiertos Colombia [Internet]. [cited 2022 Mar 4]. Available from: <https://datos.gov.co/Salud-y-Proteccion-Social/C-DIGO-NICO-DE-MEDICAMENTOS-VIGENTES/i7cb-raxc/data>
36. Consulta contenido de una tabla de referencia [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarDetalleReferenciaBasica.aspx?Code=CUPS>
37. Ministerio de Salud. Manual ISS 2001, Acuerdo 256 de 2001. 2001.

38. Organización Mundial de la Salud. Macroeconomía y salud : invertir en salud en pro del desarrollo económico : informe de la Comisión sobre Macroeconomía y Salud : sinopsis. [Internet]. 2001. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42465>
39. Banco de la República. Producto interno bruto total y por habitante a precios corrientes. Metodología 2015. 2021.
40. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. [cited 2022 Jun 23]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>
41. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
42. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jul 28;375(4):323–34.
43. Jiang Y, Zheng R, Sang H. Cost-Effectiveness of Adding SGLT2 Inhibitors to Standard Treatment for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients in China. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12(733681).
44. Espinosa O, Rodríguez-Lesmes P, Orozco L, Ávila D, Enríquez H, Romano G, et al. Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy and Planning*. 2022;37(3):359-68.
45. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature medicine*. 2021;27(11):1954-60.
46. Milton P, Javed B, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021;144(16):1284-94.
47. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Inhibidores de SGLT2 en insuficiencia cardíaca. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 831. 2021.