

Sitagliptina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Sitagliptina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2019

Sitagliptina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 29-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Dr. Hans Demetrio Vásquez Soplopuco
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹
Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Sitagliptina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Diciembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 29-2019.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	12
II. OBJETIVO	15
III. MÉTODO	15
IV. RESULTADOS.....	17
V. CONCLUSIONES	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	22
VIII. FINANCIAMIENTO	22
IX. REFERENCIAS.....	23
X. ANEXOS	27

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- La diabetes es una enfermedad metabólica, caracterizada por hiperglucemia crónica como consecuencia de anomalías en la secreción o efectos de la insulina. Esta enfermedad afecta al 9% de adultos de 20 a 79 años a nivel mundial y al 3% de mayores de 15 años en el Perú. Se indica el uso de medicamentos cuando las modificaciones en el estilo de vida (dieta y actividad física) no son suficientes para alcanzar el control glucémico. En Perú, cinco clases de medicamentos no insulínicos cuentan con registro sanitario vigente: sulfonilureas (SU), tiazolidinedionas (TZD), inhibidores DPP-4 (iDPP-4), inhibidores de la SGLT2 y agonistas del receptor GLP-1.
- Sitagliptina inhibe la actividad de la enzima DPP-4 aumentando la concentración de hormonas incretinas activas que estimulan la liberación de insulina y disminuyen los niveles de glucagón. La dosis recomendada es 100 mg una vez al día. Estudios post-comercialización han reportados eventos adversos (EA) serios como pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis mortal, falla renal aguda, y reacciones alérgicas y de hipersensibilidad serias. Sitagliptina cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el 2006. En Perú, cuenta con veintiún registros sanitarios vigentes y seis registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre el uso de sitagliptina para el control glucémico de pacientes con DM2.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2; **I:** Sitagliptina 100 mg como monoterapia o terapia combinada; **C:** Otros inhibidores DPP-4 (Saxagliptina, Linagliptina, Alogliptina); **O:** control glucémico (cambio en el nivel de hemoglobina glicosilada, glucemia en ayunas o glucemia postprandial), modificación en el peso corporal, calidad de vida y eventos adversos.
- Se identificó una revisión sistemática (RS), siete guías de práctica clínica (GPC) y una evaluación económica (EE).
- Sitagliptina no fue estadísticamente superior a placebo en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2, evaluado mediante niveles de hemoglobina glicosilada, glucemia en ayunas o glucemia postprandial.
- La evaluación de seguridad respecto a otros inhibidores DPP-4 muestra una probabilidad mayor de desarrollar infecciones del tracto respiratorio superior.
- La mayoría de GPC incluyen el uso de iDPP-4 como alternativa junto con otros hipoglicemiantes. La evaluación económica concluye que existe similitud en el costo y efectividad entre sulfonilureas distintas a glibenclamida, iDPP-4 y tiazolidinedionas.

Sitagliptina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 29-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo. La mayoría de GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 80%.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2; **I:** Sitagliptina 100 mg como monoterapia o terapia combinada; **C:** Otros inhibidores DPP-4 (Saxagliptina, Linagliptina, Alogliptina); **O:** control glucémico (cambio en el nivel de hemoglobina glicosilada, glucemia en ayunas o glucemia postprandial), modificación en el peso corporal, calidad de vida y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

A nivel mundial, se estima que una de cada once personas entre los 20 y 79 años padece diabetes, lo cual representa alrededor de 415 millones de personas. En Perú, tres de cada cien personas mayores de quince años han sido diagnosticadas de diabetes y se estima que los casos podrían duplicarse, considerando las personas que no han sido diagnosticadas, representando un total de más de un millón de personas afectadas. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es el tipo más frecuente con un porcentaje superior al 90% de casos. El control glicémico es una parte importante en el manejo de la DM2. Cuando las modificaciones del estilo de vida no son suficientes para lograr el objetivo glucémico, se debe considerar el uso de medicamentos de manera complementaria. El uso de metformina como monoterapia suele ser la alternativa de primera elección, a menos que esté contraindicada o su uso no lleve al paciente al objetivo glucémico deseado. En estos casos, se debe combinar con un segundo o tercer agente farmacológico hasta alcanzar los objetivos glucémicos, siendo los medicamentos no insulínicos recomendados sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores DPP-4, inhibidores de la SGLT2 y agonistas del receptor GLP-1.

b. Tecnología sanitaria

Sitagliptina es un medicamento para mejorar el control glucémico en adultos con DM2, pudiendo ser usado como monoterapia o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima DPP-4 que degrada las hormonas incretinas GLP-1 y GIP, produciendo un aumento de la concentración de hormonas incretinas activas, estimulando la liberación de insulina cuando los niveles de glucosa en sangre son altos y disminuyendo los niveles de glucagón. La dosis recomendada es 100 mg una vez al día. Estudios post-comercialización han reportado casos

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

de pancreatitis aguda, falla renal aguda, y reacciones alérgicas y de hipersensibilidad serias. Sitagliptina cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde el 2006. En Perú, sitagliptina cuenta con veintiún registros sanitarios vigentes y seis registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de sitagliptina para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Se identificó nueve revisiones sistemáticas (RS), siete guías de práctica clínica (GPC) y una evaluación económica (EE) que respondieron a la pregunta PICO de interés.

- Comparado con placebo, sitagliptina 100 mg no mostró diferencias significativas en el control glucémico evaluado según niveles de HbA1c (diferencia de medias [DM]: 0,37; IC 95%: -0,17 a 0,91), glucemia postprandial (DM: 0,47; IC 95%: -0,03 a 0,98), o glucemia en ayunas (DM: 0,06; IC 95%: -0,54 a 0,65). No se observó diferencias significativas en la reducción del índice de masa corporal (DM: 0.40; IC 95%: -0.32 a 1.12).
- En el ranking de tratamientos múltiples incluyendo inhibidores de DPP-4 en diferentes dosis, sitagliptina ocupó el noveno lugar de doce tratamientos en la probabilidad de reducir la HbA1C,

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

el undécimo lugar de doce tratamientos en la probabilidad de reducir la glucemia en ayunas y el segundo lugar de seis tratamientos en la probabilidad de reducir la glucemia postprandial.

- En el ranking de tratamientos múltiples incluyendo inhibidores de DPP-4 en diferentes dosis, sitagliptina 100 mg ocupó el primer lugar de nueve tratamientos en la probabilidad de desarrollar infecciones del tracto respiratorio superior.
- La mayoría de GPC incluidas incluyen el uso de iDPP-4 como alternativa junto con otros hipoglucemiantes. La evaluación económica incluida concluye que existe similitud en el costo y efectividad entre sulfonilureas distintas a glibenclamida, iDPP-4 y tiazolidinedionas.
- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo La mayoría de GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 80%.

CONCLUSIONES

- Sitagliptina no fue estadísticamente superior a placebo en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2, evaluado mediante niveles de hemoglobina glicosilada, glucemia en ayunas o glucemia postprandial.
- La evaluación de seguridad respecto a otros inhibidores DPP-4 muestra una probabilidad mayor de desarrollar infecciones del tracto respiratorio superior.
- Las GPC incluidas recomiendan el uso de inhibidores DPP-4 como alternativa para el control glucémico. La evaluación económica demuestra un costo-efectividad similar entre sulfonilureas distintas a glibenclamida, inhibidores DPP-4 y tiazolidinedionas.
- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo. La mayoría de GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 80%.

PALABRAS CLAVES: sitagliptina, diabetes mellitus tipo 2, evaluación de la tecnología biomédica.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

La diabetes mellitus y sus complicaciones representan una epidemia global y una amenaza para la salud pública (1). A nivel mundial, se estima que una de cada once personas entre los 20 y 79 años padece diabetes, lo cual representa alrededor de 415 millones de personas (2,3). Estas cifras triplican la prevalencia observada en el año 2000 y superan las proyecciones esperadas para el año 2025 (4). En Perú, tres de cada cien personas mayores de quince años han sido diagnosticadas de diabetes (5) y se estima que los casos podrían duplicarse, considerando las personas que padecen la enfermedad y no han sido diagnosticadas, pudiendo representar un total de más de un millón de personas afectadas (6).

La diabetes constituye una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y gastos de atención de salud a nivel mundial (7–10). La obesidad, el estilo de vida sedentario, las dietas altas en energía y el envejecimiento de la población se han identificado como principales contribuyentes al incremento acelerado de diabetes observado en las últimas décadas (1).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es el tipo más frecuente de diabetes, con un porcentaje superior al 90% de casos (1). Los criterios para el diagnóstico de DM2 son: glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl, dos horas después de una carga oral con 75 g de glucosa; o ≥ 126 mg/dl en ayunas; o ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día, en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia (pérdida de peso, polidipsia, poliurea o visión borrosa) o crisis hiperglucémica; o hemoglobina glicosilada (HbA1C) $\geq 6,5\%$ (11).

El control glicémico es una parte importante en el manejo de la DM2. Los objetivos de glucemia deben ser individualizados según la esperanza de vida, edad, riesgo de hipoglucemia, comorbilidades, duración de la enfermedad, motivación del paciente y adherencia. A menudo, lograr como objetivo un valor de

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

HbA1C <7%, es apropiado y seguro; sin embargo, en pacientes con comorbilidades avanzadas o de muy avanzada edad, una meta más cercana al 8% puede considerarse razonable (12).

La dieta y el ejercicio constituyen la terapia de primera línea para el tratamiento de la DM2. Cuando las modificaciones del estilo de vida no son suficientes para lograr el objetivo glucémico, se debe considerar el uso de medicamentos de manera complementaria. El uso de metformina como monoterapia, suele ser la alternativa de primera elección, a menos que esté contraindicada o su uso no lleve al paciente al objetivo glucémico deseado después de aproximadamente tres meses de uso. En estos casos, se debe iniciar doble terapia, incluyendo modificación del estilo de vida, metformina y un segundo agente farmacológico; si a pesar de ello no se consigue el objetivo glucémico, se debe considerar triple terapia, agregando un tercer agente farmacológico. Si finalmente no se consigue los objetivos glucémicos después de tres meses de triple terapia, se utiliza terapia inyectable combinada, basada en insulina, usualmente acompañada con metformina con o sin otro agente farmacológico (12,13).

Los medicamentos recomendados en doble o triple terapia, además de metformina, son sulfonilureas de segunda generación, tiazolidinedionas, inhibidores DPP-4, inhibidores de la SGLT2, agonistas del receptor GLP-1 o insulina basal (**Tabla 1**). La elección del segundo o tercer medicamento debe basarse en las características del paciente, la enfermedad y el medicamento, con el objetivo de reducir los niveles de glucosa en la sangre y minimizar los efectos secundarios, especialmente la hipoglucemia (13).

Tabla 1. Principales medicamentos no insulínicos aprobados para el tratamiento de DM2

Clase	Compuesto	Aprobación (FDA)	Registro Sanitario en Perú*
Sulfonilureas (segunda generación)	Glibenclamida	1984	Si
	Glipizida	1984	No
	Glimepirida	1995	Si
Inhibidores DPP-4	Sitagliptina	2006	Si
	Saxagliptina	2009	Si
	Linagliptina	2011	Si
	Alogliptina	2013	Si
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	1999	Si
	Rosiglitazona	1999	No
Agonistas del receptor GLP-1	Exenatida	2005	Si*
Inhibidores de la SGLT2	Canagliflozina	2013	Si
	Dapagliflozina	2014	Si
	Empagliflozina	2014	Si

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; FDA: Food and Drug Administration; GLP-1: receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

* Vigencia prorrogada provisional

Fuente: elaboración propia en base a las referencias (13) y (14)

b. Tecnología sanitaria

Sitagliptina es un medicamento indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2, pudiendo ser usado como monoterapia o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos (15).

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima DPP-4 que degrada las hormonas incretinas péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), produciendo un aumento de la concentración de hormonas incretinas activas, lo cual estimula la liberación de insulina cuando los niveles de glucosa en sangre son altos y disminuye los niveles de glucagón. Estos dos procesos en conjunto reducen la cantidad de glucosa en la sangre y ayudan a controlar la DM2 (15).

La dosis recomendada de sitagliptina es de 100 mg una vez al día. Este medicamento no debe ser usado en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. No se ha demostrado su seguridad en gestantes, mujeres lactantes o menores de 18 años (15).

Los eventos adversos más comunes incluyen infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y dolor de cabeza. Estudios post-comercialización han reportado casos de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis, falla renal aguda, y reacciones alérgicas y de hipersensibilidad serias (15).

Sitagliptina cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2006 para el control glucémico de pacientes con DM2, bajo la denominación comercial de Januvia®.

En Perú, sitagliptina cuenta con veintiún registros sanitarios vigentes y seis registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional (16).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (17), el costo mensual de tratamiento con sitagliptina en un paciente adulto asciende a S/. 146,10, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 2**).

*Sitagliptina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 29-2019*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 2. Costos del medicamento por un mes de tratamiento*.

Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada	N° de comprimidos al día	N° de comprimidos al mes	Costo total (S/.)
Januvia® 100 mg	4,87	100 mg/día	1	30	146,10

* Los precios corresponden al más bajo en el sector público.

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de sitagliptina para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de sitagliptina para el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2? (**Tabla 3**).

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)
I	Sinagliptina 100 mg como monoterapia o terapia combinada
C	Otros inhibidores DPP-4 (Saxagliptina, Linagliptina, Alogliptina)
O	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control glucémico (cambio en el nivel de hemoglobina glicosilada, glucemia en ayunas o glucemia postprandial) • Modificación en el peso corporal • Calidad de vida <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de linagliptina en DM2, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 01 de noviembre de 2019. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (18). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

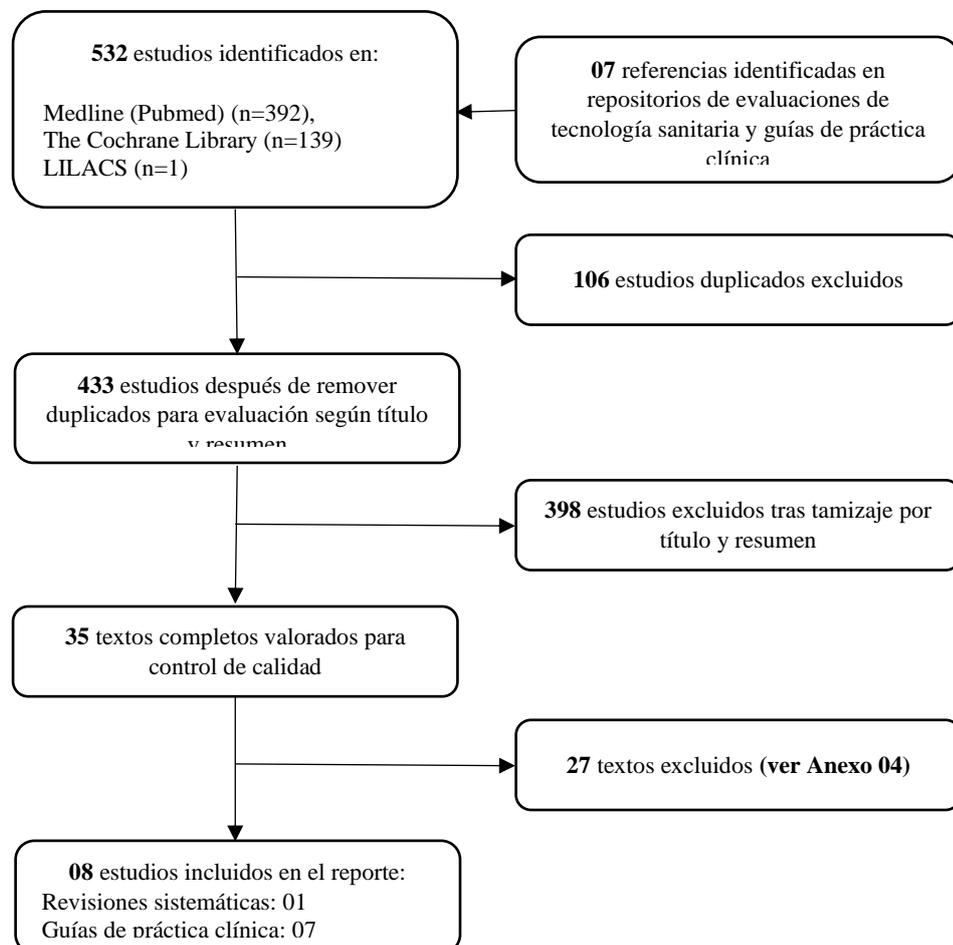
Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (19), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (20), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

Control glucémico

Comparado con placebo, sitagliptina 100 mg no mostró efecto significativo en el control glucémico evaluado según niveles de HbA1c (diferencia de medias [DM]: 0,37; IC 95%: -0,17 a 0,91), glucemia postprandial (DM: 0,47; IC 95%: -0,03 a 0,98), o glucemia en ayunas (DM: 0,06; IC 95%: -0,54 a 0,65) (21).

En un ranking de tratamientos derivado de un meta-análisis en red que incluyó inhibidores DPP-4 en diferentes dosis, sitagliptina 100 mg ocupó el noveno lugar en la probabilidad de reducir los niveles de HbA1C sobre un total de doce tratamientos evaluados; el segundo lugar en la probabilidad de reducir los niveles de glucemia postprandial de dos horas sobre un total de seis tratamientos evaluados; y el undécimo lugar en la probabilidad de reducir los niveles de glucemia en ayunas, sobre un total de doce tratamientos evaluados (21).

Modificaciones en el peso corporal

Comparado con placebo, sitagliptina 100 mg no produjo diferencias significativas en la reducción del índice de masa corporal (IMC) (DM: 0.40; IC 95%: -0.32 a 1.12) (21).

En un ranking de tratamientos obtenido a partir de un meta-análisis en red, incluyendo inhibidores DPP-4 en diferentes dosis, sitagliptina 100 mg ocupó el cuarto lugar en la probabilidad de reducir el IMC sobre un total de seis tratamientos evaluados (21).

Calidad de vida

Ningún estudio evaluó este desenlace

Resultados relacionados con la seguridad

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Eventos adversos

Hipoglicemia

El uso de sitagliptina 100 mg se asoció con un riesgo de hipoglucemia similar a placebo (riesgo relativo [RR]: 1,19; IC 95%: 0,66 a 2.11). En un ranking de tratamientos incluyendo inhibidores DPP-4 en diferentes dosis, sitagliptina 100 mg ocupó el séptimo lugar en probabilidad de producir hipoglucemia confirmada, sobre un total de once tratamientos evaluados (21).

Diarrea

El uso de sitagliptina 100 mg se asoció con un riesgo de diarrea similar a placebo (RR: 1,37; IC 95%: 0,46 a 3.89). En un ranking de tratamientos incluyendo inhibidores DPP-4 en diferentes dosis, sitagliptina 100 mg ocupó el quinto lugar en probabilidad de producir diarrea, sobre un total de seis tratamientos evaluados (21).

Infecciones del tracto respiratorio superior

El riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior fue similar entre sitagliptina 100 mg y placebo (RR: 0,72; IC 95%: 0,66 a 1.15). En un ranking de tratamientos obtenido a partir de un meta-análisis en red, sitagliptina 100 mg ocupó el primer lugar en probabilidad de desarrollar infecciones de tracto respiratorio superior, de un total de nueve tratamientos evaluados (21).

Toxicidad hepática o renal

El riesgo de toxicidad hepática o renal fue similar entre sitagliptina 100 mg y placebo (RR: 1,06; IC 95%: 0,05 a 28,36). En un ranking de tratamientos obtenido a partir de un meta-análisis en red, sitagliptina 100 mg ocupó el cuarto lugar en probabilidad de desarrollar toxicidad hepática o renal, de un total de cinco tratamientos evaluados (21).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

No se identificaron ETS relevantes que respondieran al objetivo de la presente evaluación.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

Todas las GPC incluidas coinciden en recomendar el uso de metformina como tratamiento farmacológico inicial de DM2, en caso se tolere y no esté contraindicada. En caso no se logren los objetivos, la elección del segundo medicamento a agregar a la terapia con metformina varía largamente, incluyendo inhibidores DPP-4, sulfonilureas como glimepirida o glicazida, inhibidores SGLT-2 o tiazolidinedionas. Las GPC de México (22) y Colombia (23) recomiendan preferir un inhibidor DPP-4, aunque la GPC de México solo menciona sitagliptina en su algoritmo de tratamiento; la GPC de Ecuador (24) recomienda sulfonilureas como glimepirida o glicazida, y aunque recomienda definir el tratamiento de forma individualizada, no incluye inhibidores DPP-4 en la relación de medicamentos avalados por la GPC. La GPC del NICE (25) recomienda indistintamente inhibidores DPP-4, pioglitazona o sulfonilureas, mientras que la GPC de SIGN (26) recomienda indistintamente sulfonilureas, inhibidores SGLT-2, pioglitazona o inhibidores DPP-4, mientras que la GPC de Perú (27) aborda solo el tratamiento como monoterapia, recomendando metformina o sulfonilureas, como glibenclamida y glimepirida (esta última solo en el segundo y tercer nivel de atención). La GPC de ADA (13) recomienda decidir la elección del fármaco en función a las características del paciente. Como tercer agente farmacológico, la mayoría de GPC recomienda insulina. Las recomendaciones se describen en el **Anexo 07**.

Evaluaciones económicas

Una evaluación económica incluida como parte de la GPC de Colombia (23), analizó el costo-efectividad con un horizonte temporal de un año desde la perspectiva del tercer pagador (sistema de seguridad social colombiano) de la adición de antidiabéticos orales a metformina en pacientes diabéticos que no alcanzaron las metas de control. Se incluyeron los siguientes medicamentos: sulfonilureas (glipizida, gliclazida, glimepirida y glibenclamida), tiazolidinedionas (pioglitazona), agonistas de receptor de GLP-1 (exenatida) e inhibidores de DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y vildagliptina).

Se concluye que existe similitud en los niveles de costo y efectividad entre sulfonilureas distintas a glibenclamida, inhibidores DPP-4 y tiazolidinedionas. La glibenclamida resulta ser más costosa

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

y menos efectiva que otras sulfonilureas, debido a su mayor probabilidad de presentar eventos adversos que disminuyen la adherencia e incrementan los costos. La diferencia de costo de los agonistas de receptor de GLP-1, frente a las demás alternativas, fue el factor principal para que no se encontrara dentro del grupo de alternativas costo efectivas.

c. Evaluación de calidad

La revisión sistemática incluida (21) fue considerada como nivel de confianza bajo (**Anexo 08a**). Las GPC con mayor puntaje obtenido en la valoración global de calidad fueron la GPC del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (91,2%), del NICE (87,4%) y del SIGN (85,4%), mientras que las menor puntaje fueron las GPC del Ministerio de Salud del Perú (64,2%) y ADA (74,1%), esta última, principalmente, por no contar con documentos metodológicos de acceso público. En el dominio de rigor de elaboración, la GPC de Colombia y del NICE (ambas con 91,1%), fueron las de mayor puntaje, mientras que la GPC de Perú (48,2%) y la GPC de ADA (69,6%) obtuvieron el puntaje más bajo. (**Anexo 08b**).

V. CONCLUSIONES

- Sitagliptina no mostró diferencias significativas en términos de control glicémico comparado con placebo.
- En comparación con otros inhibidores DPP-4, obtuvo una de las probabilidades más bajas de reducir la hemoglobina glicosilada y la glucemia en ayunas.
- La evaluación de seguridad respecto a otros inhibidores DPP-4 muestra que sitagliptina obtuvo la mayor probabilidad de desarrollar infecciones del tracto respiratorio superior.
- Las GPC incluidas recomiendan el uso de inhibidores DPP-4 como alternativa para el control glicémico. La evaluación económica demuestra un costo-efectividad similar entre sulfonilureas distintas a glibenclamida, inhibidores DPP-4 y tiazolidinedonas,

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

IX. REFERENCIAS

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
2. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KMV. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(3):331-43.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10027):1513-30.
4. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.
5. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú. Enfermedades no transmisibles y transmisibles, 2017. Lima: INEI; 2016.
6. Villena JE. Diabetes Mellitus in Peru. *Ann Glob Health*. 2015;81(6):765-75.
7. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10053):1603-58.
8. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10053):1459-544.
9. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):423-30.
10. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):106-14.
11. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-24.
12. Dodds S. The How-To for Type 2: An Overview of Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nurs Clin North Am*. 2017;52(4):513-22.
13. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73-85.
14. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 3 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

15. Boehringer Ingelheim. Tradjenta®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
16. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 3 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
17. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 3 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
19. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
20. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
21. Ling J, Cheng P, Ge L, Zhang D-H, Shi A-C, Tian J-H, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):249-72.
22. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. México, D. F.: CENETEC; 2018.
23. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Bogotá, Colombia: MSPS; 2016.
24. Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2017.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management (NG28). Reino Unido: NICE; 2015.
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes: A national clinical guideline. Edinburgh UK: SIGN; 2017.
27. Perú. Ministerio de Salud. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. Lima, Perú: MINSA; 2015. 66 p.
28. Bajaj M, Gilman R, Patel S, Kempthorne-Rawson J, Lewis-D'Agostino D, Woerle H. Linagliptin improved glycaemic control without weight gain or hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and pioglitazone: a 24-week randomized, double-blind study. *Diabet Med*. 2014;31(12):1505-14.
29. Barnett A, Patel S, Harper R, Toorawa R, Thiemann S, von Eynatten M, et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week

Sitagliptina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 29-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(12):1145-54.

30. Craddy P, Palin H-J, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* 2014;5(1):1-41.
31. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):333-47.
32. DeFronzo RA, Lee C, Kohler S. Safety and Tolerability of Combinations of Empagliflozin and Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Data from Two Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2018;35(7):1009-22.
33. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care.* 2015;38(3):384-93.
34. Del Prato S, Taskinen M, Owens D, von Eynatten M, Emser A, Gong Y, et al. Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control: pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials. *J Diabetes Complications.* 2013;27(3):274-9.
35. Del Prato S, Barnett A, Huisman H, Neubacher D, Woerle H, Dugi K. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):258-67.
36. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2014;4(6):e005442.
37. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Dugi KA. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(6):542-50.
38. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9840):475-83.
39. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(12):1061-72.
40. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle H-J. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:3.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

41. Lehrke M, Marx N, Patel S, Seck T, Crowe S, Cheng K, et al. Safety and Tolerability of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes: A Comprehensive Pooled Analysis of 22 Placebo-controlled Studies. *Clin Ther.* 2014;36(8):1130-46.
42. McGill JB. Linagliptin for type 2 diabetes mellitus: a review of the pivotal clinical trials. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(4):113-24.
43. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2014;24(7):689-97.
44. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2011;27 Suppl 3:57-64.
45. Neumiller JJ, Setter SM. Review of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2012;34(5):993-1005.
46. Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2012;46(11):1453-69.
47. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber-Born S, Woerle H-J. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(9):1465-74.
48. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(2):159-72.
49. Scherthaner G, Barnett AH, Emser A, Patel S, Troost J, Woerle H-J, et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(5):470-8.
50. Singh-Franco D, Harrington C, Tellez-Corrales E. An updated systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with moderate to severe chronic kidney disease. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116659090.
51. Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(8):694-708.
52. Taskinen M-R, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):65-74.
53. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):30-7.
54. Ling J, Cheng P, Ge L, Zhang D-H, Shi A-C, Tian J-H, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018;

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

X. ANEXOS

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Pubmed)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	117154
2	"Type 2 diabetes" [tiab]	106904
3	"Diabetes Type 2" [tiab]	987
4	"Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" [tiab]	0
5	"Diabetes Mellitus Type II" [tiab]	485
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	157843
7	Sitagliptin [mh]	312
8	Sitagliptin [tiab]	569
9	Januvia [tiab]	6
10	Januvia [tiab]	7
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	600
12	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [mh]	3205
13	Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor* [tiab]	1767
14	DPP-4 inhibitor* [tiab]	2074
15	Thiazolidinediones [mh]	11033
16	Thiazolidinediones [tiab]	3800
17	pioglitazone [Supplementary Concept]	3475
18	pioglitazone [tiab]	4855
19	Sulfonylurea Compounds [mh]	18527
20	Glyburide [mh]	6038
21	Glyburide [tiab]	1502
22	Glipizide [mh]	717
23	Glipizide [tiab]	1017
24	glimepiride [Supplementary Concept]	756
25	glimepiride [tiab]	1188
26	canagliflozin [mh]	397
27	canagliflozin [tiab]	682
28	dapagliflozin [tiab]	698
29	empagliflozin [Supplementary Concept]	404
30	empagliflozin [tiab]	744
31	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	37811
32	#6 AND #11 AND #31	392

Fecha de búsqueda: 01 de noviembre de 2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	14582
2	("Type 2 diabetes"):ti,ab,kw	21208
3	("Diabetes Type 2"):ti,ab,kw	133
4	("Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent"):ti,ab,kw	0
5	("Diabetes Mellitus Type II"):ti,ab,kw	57
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25495
7	MeSH descriptor: [Sitagliptin] explode all trees	187
8	("Sitagliptin"):ti,ab,kw	389
9	("Januvia"):ti,ab,kw	2
10	("Januvia"):ti,ab,kw	2
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	389
12	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees	493
13	("Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor*"):ti,ab,kw	361
14	("DPP-4 inhibitor*"):ti,ab,kw	480
15	MeSH descriptor: [Thiazolidinediones] explode all trees	1260
16	("Thiazolidinediones"):ti,ab,kw	1430
17	("pioglitazone"):ti,ab,kw	1775
18	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	1583
19	MeSH descriptor: [Glyburide] explode all trees	568
20	("Glyburide"):ti,ab,kw	684
21	MeSH descriptor: [Glipizide] explode all trees	168
22	("Glipizide"):ti,ab,kw	362
23	("glimepiride"):ti,ab,kw	864
24	MeSH descriptor: [canagliflozin] explode all trees	151
25	("canagliflozin"):ti,ab,kw	331
26	("dapagliflozin"):ti,ab,kw	488
27	("empagliflozin"):ti,ab,kw	492
28	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	6308
29	#6 AND #11 AND #28	215
30	(conference).pt	165780
31	#29 NOT #30	139

Fecha de búsqueda: 01 de noviembre de 2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	sitagliptin [Palabras]	1

Fecha de búsqueda: 01 de noviembre de 2019

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Diabetes	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	“Diabetes” Nice Guidelines	8	1	Diabetes tipo 1 (1), GPC pediátrica (1), diabetes gestacional (1), GPC prevención (2), comorbilidades (2)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Diabetes	1	1	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Diabetes Filter by product line, methods and guideline	7	0	Diferentes tipos de publicación (7)
American Diabetes Association (ADA)	Diabetes type 2	19	1	Otros aspectos de atención de diabetes (18)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Diabetes	6	0	Diabetes tipo 1 (1), comorbilidades (3), GPC caducada (1)
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Diabetes	1	1	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Diabetes	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Diabetes	1	1	
Ministerio de Salud y Protección Social, Ecuador	Diabetes	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Diabetes	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Diabetes	1	1	

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Sitagliptina	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Sitagliptina	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Sitagliptina	2	0	Otros tipos de publicación (2)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Sitagliptin Filter by product line, Health Technology Assessment	0	0	
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Sitagliptina	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Sitagliptina	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Sitagliptina	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Sitagliptin Filter: Technology appraisal guidance, published	2	0	Otros medicamentos (2)
National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido	Sitagliptin	0	0	

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Bajaj <i>et al.</i> (28)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
2	Barnett <i>et al.</i> (29)	Diseño cross-over
3	Craddy <i>et al.</i> (30)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
4	Deacon y Lebovitz (31)	Análisis combinado, no distingue sitagliptina
5	DeFronzo <i>et al.</i> 2018 (32)	Revisión narrativa
6	DeFronzo <i>et al.</i> 2015 (33)	Incluido en la RS de Ling
7	Del Prato <i>et al.</i> , 2013 (34)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
8	Del Prato <i>et al.</i> , 2011 (35)	Incluido en la RS de Ling
9	Espósito <i>et al.</i> (36)	Análisis combinado, no distingue linagliptina
10	Fass <i>et al.</i> (37)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
11	Forst <i>et al.</i> (37)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
12	Gallwitz <i>et al.</i> (38)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
13	Goossen y Graber (39)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
14	Johansen <i>et al.</i> (40)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
15	Lehrke <i>et al.</i> (41)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
16	McGill (42)	Revisión narrativa
17	Monami <i>et al.</i> , 2014 (43)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
18	Monami <i>et al.</i> , 2011 (44)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
19	Neumiller y Setter (45)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
20	Park <i>et al.</i> (46)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
21	Ross <i>et al.</i> (47)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
22	Russell <i>et al.</i> (48)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
23	Scherthaner <i>et al.</i> (49)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
24	Singh-Franco <i>et al.</i> , 2016 (50)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
25	Singh-Franco <i>et al.</i> , 2012 (51)	Análisis combinado, no distingue sitagliptina
26	Taskinen <i>et al.</i> (52)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual
27	Wu <i>et al.</i> (53)	Se incluyó la RS de Ling por ser más actual

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	N° de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Ling <i>et al.</i> (2018)	Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Chinese Biomedical Database (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), y Wanfang Database Periodo de búsqueda: Hasta abril 2018	ECA que compararon inhibidores DPP4 entre sí o con placebo para el tratamiento de DM2	58	Meta-análisis en red bayesiano	Inhibidores DPP-4 <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptina, • Linagliptina, • Saxagliptina, • Vildagliptina, • Alogliptina 	Desenlaces primarios <ul style="list-style-type: none"> • Cambio en HbA1C o FPG desde la línea de base Desenlaces secundarios <ul style="list-style-type: none"> • Cambio en IMC desde la línea de base • Cambio en GP2H • Eventos adversos (hipoglicemia, diarrea, infecciones del tracto respiratorio superior) 	Ninguno

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Anexo 6.1. Resumen de eficacia

a) Sitagliptina versus placebo

Desenlace	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)
Hemoglobina glicosilada	DM	0,37 (-0,17 a 0,91)
Glucemia en ayunas	DM	0,06 (-0,54 a 0,65)
Glucemia postprandial de dos horas	DM	0,47 (-0,03 a 0,98)
Índice de masa corporal	DM	0,40 (-0,32 a 1,12)

Abreviaturas empleadas: DM: diferencia de medias; IC: intervalo de confianza

Anexo 6.1. Resumen de eficacia

b) Sitagliptina versus otros inhibidores DPP-4

Tratamiento	HbA1c		FPG		2HPPG		IMC	
	SUCRA	Ránking*	SUCRA	Ránking*	SUCRA	Ránking*	SUCRA	Ránking*
Placebo	0,135	12	0,2719	12	0,1504	6	0,688	2
VIL50mg BID	0,8374	1	0,3453	9	0,3564	5	0,3404	5
SIT 100mg QD	0,3884	9	0,3143	11	0,6881	2	0,4059	4
VIL 50mg QD	0,2493	11	0,3259	10	0,4132	4	0,4237	3
SIT 50 QD	0,5148	7	–	–	–	–	–	–
SAX 5mg QD	0,585	4	0,4236	6	0,746	1	0,1621	6
LIN 5mg QD	0,3064	10	0,9338	1	0,6459	3	1	1
LIN 10mg QD	0,8071	2	0,6585	4	–	–	–	–
VIL 100mg QD	0,5303	5	0,4021	8	–	–	–	–
LIN 0,5mg QD	0,6448	3	0,4091	7	–	–	–	–
ALO 25mg QD	0,4797	8	0,7434	2	–	–	–	–
LIN 2,5mg QD	0,5218	6	0,4606	5	–	–	–	–
ALO 12,5 mg QD	–	–	0,7115	3	–	–	–	–
SIT 25mg QD	–	–	–	–	–	–	–	–

Abreviaturas empleadas: BID dos veces al día, 2HPPG: glucemia postprandial de dos horas; FPG: glucemia en ayunas; HbA1C: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; QD una vez al día, SUCRA superficie bajo la curva del ranking acumulado, VIL vildagliptina, SIT sitagliptina, SAX saxagliptina, LIN linagliptina, ALO alogliptina

* Probabilidad de ser el mejor tratamiento.

Anexo 6.2. Resumen de seguridad

a) Sitagliptina versus placebo*

Desenlace	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)
Hipoglicemia confirmada	RR	1.19 (0.66 a 2.11)
Diarrea	RR	1.37 (0.46 a 3.89)
Infecciones del tracto respiratorio superior	RR	0,72 (0,66 a 1,15)
Toxicidad hepática o renal	RR	1.06 (0.05 a 28.36)

Abreviaturas empleadas: DM: diferencia de medias; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos

Anexo 6.2. Resumen de seguridad

b) Sitagliptina versus otros inhibidores DPP-4

Tratamiento	Hipoglicemia		URTI		Toxicidad hepática o renal		Diarrea	
	SUCRA	Ránking*	SUCRA	Ránking*	SUCRA	Ránking*	SUCRA	Ránking*
Placebo	0,6591	3	0,6078	3	0,5137	2	0,5543	3
VIL50mg BID	0,6187	4	0,5668	4	0,3254	5	0,4901	4
SIT 100mg QD	0,5252	7	0,7567	1	0,496	4	0,3304	5
VIL 50mg QD	0,4096	8	0,3218	7	–	–	0,5583	2
SIT 50 QD	0,1431	11	0,7028	2	–	–	–	–
SAX 5mg QD	0,2436	9	–	–	–	–	0,2799	–
LIN 5mg QD	0,7431	2	0,4893	6	0,6616	1	–	–
LIN 10mg QD	0,5274	6	0,5111	5	0,5032	3	–	–
VIL 100mg QD	0,8836	1	0,3008	8	–	–	0,787	1
LIN 0,5mg QD	–	–	–	–	–	–	–	–
ALO 25mg QD	0,2163	10	–	–	–	–	–	–
LIN 2,5mg QD	–	–	–	–	–	–	–	–
ALO 12,5 mg QD	–	–	–	–	–	–	–	–
SIT 25mg QD	0,5303	5	0,2428	9	–	–	–	–

Abreviaturas empleadas: BID dos veces al día, QD una vez al día, SUCRA superficie bajo la curva del ranking acumulado, URTI: infecciones del tracto respiratorio superior; VIL vildagliptina, SIT sitagliptina, SAX saxagliptina, LIN linagliptina, ALO alogliptina

* Probabilidad de presentar mayores eventos adversos.

ANEXO 07

RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 (13)

- La metformina, si no está contraindicada y se tolera, es el agente farmacológico inicial preferido para el tratamiento de la diabetes tipo 2. **Nivel de evidencia: A**
- El uso a largo plazo de metformina puede estar asociado con una deficiencia de vitamina B12, y debe considerarse la medición periódica de los niveles de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina, especialmente en pacientes con anemia o neuropatía periférica. **Nivel de evidencia: B**
- Considerar iniciar terapia con insulina (con o sin agentes adicionales) en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada que son sintomáticos y/o tienen A1C $\geq 10\%$ (86 mmol/mol) y/o niveles de glucosa en sangre de ≥ 300 mg/dL (16,7 mmol/L). **Nivel de evidencia: E**
- Considere iniciar la doble terapia en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada que tienen A1C $\geq 9\%$ (75 mmol / mol). **Nivel de evidencia: E**
- En pacientes sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, si la monoterapia o doble terapia no alcanzan o mantienen el objetivo de A1C durante 3 meses, agregar un agente antihiper glucémico adicional basado en factores específicos del fármaco y del paciente. **Nivel de evidencia: A**
- Se debe utilizar un enfoque centrado en el paciente para guiar la elección de los agentes farmacológicos. Las consideraciones incluyen eficacia, riesgo de hipoglucemia, antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, impacto en el peso, efectos secundarios potenciales, efectos renales, método de administración, costo y preferencias del paciente. **Nivel de evidencia: E**
- En pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, la terapia antihiper glucémica debe comenzar con el manejo del estilo de vida y metformina, y posteriormente incorporar un agente que demuestre que reduce los eventos adversos cardiovasculares mayores y la mortalidad cardiovascular (actualmente empagliflozina y liraglutida), después de considerar los factores específicos del fármaco y del paciente. **Nivel de evidencia: A**
- En pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, después del tratamiento del estilo de vida y la metformina, se puede considerar que el agente antihiper glucémico canagliflozina reduce los eventos cardiovasculares adversos mayores, según los factores específicos del fármaco y del paciente (Tabla 8.1). **Nivel de evidencia: C**
- Se recomienda la reevaluación continua del régimen de medicación y el ajuste según sea necesario para incorporar los factores del paciente y la complejidad del régimen. **Nivel de evidencia: E**
- Para los pacientes con diabetes tipo 2 que no están logrando los objetivos glucémicos, la intensificación de los medicamentos, incluida la consideración de la terapia con insulina, no debe retrasarse. **Nivel de evidencia: B**
- La metformina debe continuarse cuando se usa en combinación con otros agentes, incluido insulina, si no está contraindicada y si se tolera. **Nivel de evidencia: A**

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Niveles de evidencia

Nivel de evidencia	Descripción
A	<p>Evidencia clara de ensayos controlados generalizables bien conducidos, que tienen la potencia adecuada, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de un ensayo multicéntrico bien conducido. • Evidencia de un metanálisis que incorpore calificaciones de calidad en el análisis <p>Evidencia convincente no experimental, es decir, regla de "todo o nada" desarrollada por el Centro de Medicina Basada en Evidencia de la Universidad de Oxford</p> <p>Evidencia de apoyo de ensayos controlados aleatorios bien realizados que tienen la potencia adecuada, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de un ensayo bien conducido en una o más instituciones • Evidencia de un metanálisis que incorpore calificaciones de calidad en el análisis
B	<p>Evidencia de apoyo de estudios de cohorte bien realizados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de un estudio prospectivo de cohortes o registros bien realizado • Evidencia de un metanálisis de estudios de cohorte bien realizado <p>Evidencia de apoyo de un estudio de casos y controles bien realizado</p>
C	<p>Evidencia de apoyo de estudios mal controlados o no controlados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de ensayos clínicos aleatorios con una o más fallas metodológicas mayores o tres o más fallas metodológicas menores que podrían invalidar los resultados • Evidencia de estudios observacionales con alto potencial de sesgo (como series de casos con comparación con controles históricos) • Evidencia de series de casos o reportes de casos <p>Evidencia conflictiva con el peso de la evidencia que apoya la recomendación.</p>
E	<p>Consenso de expertos o experiencia clínica</p>

Fuente: Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S1-2.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención, 2018 (22)

- Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con metformina y cambios en el estilo de vida en pacientes con DM2 recién diagnosticada, aunque el valor inicial de HbA1C esté cerca del valor óptimo. **Recomendación: Fuerte a favor**
- Se recomienda mantener un nivel alto de actividad física para disminuir el riesgo de mortalidad en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. **Recomendación: A**
- Se recomienda que los pacientes adultos con DM 2 recién diagnosticada se apeguen a la dieta mediterránea. **Recomendación: A**
- Se recomienda iniciar terapia combinada con metformina y otro antidiabético oral en pacientes adultos con DM tipo 2 recién diagnosticada y un nivel de HbA1c >8%. **Recomendación: A**
- No se recomienda iniciar terapia combinada con sulfonilureas, como la glibenclamida por el riesgo de hipoglicemia; se sugiere considerar primero otros medicamentos. **Recomendación: A**
- No se recomienda iniciar terapia combinada con inhibidores SGLT-2 en pacientes adultos con diagnóstico reciente de DM tipo 2, a pesar de que favorecen la pérdida de peso; únicamente se utilizarán como una alternativa en caso de que no se puedan utilizar inhibidores DPP-4. **Recomendación: A**
- En pacientes con diagnóstico reciente de Diabetes Mellitus tipo 2 que no alcanzan su meta terapéutica o no logran mantenerla con metformina como monoterapia, se recomienda como primer paso agregar un inhibidor DPP-4, por su mejor balance riesgo-beneficio. **Recomendación: fuerte a favor**
- En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no alcanzaron su meta terapéutica o no logran mantenerla con metformina como monoterapia, se sugiere agregar una sulfonilurea con bajo riesgo de hipoglucemia (glimepirida, glicazida) cuando los inhibidores DPP-4 O SGLT2 no están disponibles o se encuentran contraindicados. **Recomendación: débil a favor**
- Se sugiere añadir como tercer fármaco la insulina basal en aquellos pacientes adultos con DM tipo 2 que no han alcanzado las metas de control de HbA1c o la han perdido y no tienen obesidad. **Recomendación: A**
- Se recomienda añadir como tercer fármaco un agonista del receptor GLP-1 en aquellos pacientes con DM tipo 2 que no logran alcanzar la meta de HbA1c con terapia combinada (dos fármacos) o la perdieron y no son obesos. **Recomendación: A**
- Se recomienda dar tratamiento con IECA o ARA II en pacientes adultos con DM tipo 2 cuando se detecte microalbuminuria persistente aunque todavía no tengan hipertensión arterial. **Recomendación: A**

NOTA: En el algoritmo de tratamiento solo se menciona a sitagliptina.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Escalas empleadas en la GPC

Escala de NICE

Nivel de evidencia	Grado de recomendación
<p>1++. Meta análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo</p> <p>1+. Meta análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con pocos riesgos</p> <p>1-. Meta análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos</p> <p>2++. Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y alta probabilidad de establecer una relación causal</p> <p>2+. Estudios de cohortes y casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal</p> <p>2-. Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal</p> <p>3. Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos</p> <p>4. Opinión de expertos</p>	<p>A. Al menos un meta análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuestos por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos</p> <p>B. Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población guía y que demuestra gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+</p> <p>C. Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2++</p> <p>D. Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+</p>

Fuente: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. México, D. F.: CENETEC; 2018.

Escala GRADE

Nivel de Evidencia GRADE	Significado
Alto	Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación.
Moderado	El efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Bajo	El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.
Muy Bajo	Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación.

Fuente: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. México, D. F.: CENETEC; 2018.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica; 2017 (24)

- Se recomienda asociar metformina a cambios de hábitos de vida, siempre y cuando no haya contraindicaciones a esta medicación, el paciente no se encuentre en cetosis o con baja de peso significativa. **Recomendación A**
- En pacientes con intolerancia gastrointestinal comprobada a metformina, pese a inicios a dosis bajas y aumento progresivo de dosis, se recomienda metformina de acción prolongada ya que ha demostrado menor frecuencia de este evento adverso, manteniendo su eficacia clínica. **Recomendación B**
- Si falla la monoterapia a sus máximas dosis, en pacientes que acuden con valores de HbA1c: < a 8 % con comorbilidad o/y > a 8 % pero menores a 9 %. La elección del segundo antidiabético oral está sujeto a algunas variables que el médico debe tomar en cuenta. **Recomendación A**
- Se recomienda prescribir, como segundo antidiabético oral, una sulfonilurea de segunda o tercera generación. La elección de la sulfonilurea se basa en el mejor perfil de seguridad y que pueda ser empleada en la mayoría de pacientes elegibles (glicazida o glimepirida). Se podría utilizar glibenclamida, en pacientes que ya están recibiendo este medicamento, considerando que no se debe emplear en pacientes mayores a 65 años, con alteración renal o falla hepática. **Punto de buena práctica clínica**
- Los especialistas clínicos o médicos en endocrinología y/o diabetes, deberán evaluar la situación de los pacientes con las características anteriormente mencionadas y decidir su tratamiento de forma individualizada. **Punto de buena práctica clínica**
- Se debe iniciar insulino terapia si no se logran los objetivos terapéuticos de HbA1c después de 3 meses de haber mantenido 2 antidiabéticos orales en combinación a su máxima dosis, o para el manejo de una descompensación aguda. **Recomendación B**
- **NOTA:** Linagliptina no se encuentra en la relación de medicamentos avalados en la GPC.

Gradación de la evidencia

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia de meta-análisis de estudios clínicos aleatorios. Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio. IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorizar. IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte. III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas.	A. Directamente basada en evidencia de categoría I. B. Directamente basada en evidencia de categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I. C. Directamente basada en evidencia de categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias de categoría I o II. D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas.	
--	--

Fuente: Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2017.

Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años; 2016 (23)

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, no se recomienda como tratamiento inicial el manejo únicamente con cambios en el estilo de vida.

Recomendación fuerte en contra de la intervención. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico con metformina de forma simultánea con los cambios en el estilo de vida, aunque el valor inicial de HbA1c esté cercano a la meta.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan los componentes de la dieta mediterránea

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan ejercicio aeróbico de moderada intensidad.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia Baja

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan ejercicio de resistencia, en los casos en los que se haga manifiesta dicha preferencia.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy Baja

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada y niveles de HbA1c > 8 %, se recomienda utilizar terapia combinada desde el inicio con metformina y otro antidiabético oral.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada en quienes se decida implementar terapia combinada desde el inicio, se recomienda la asociación de metformina a un inhibidor de DPP-4

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia Moderada

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada en quienes se decida terapia combinada desde el inicio, se sugiere la combinación de metformina con un inhibidor SGLT-2, como una alternativa a la combinación de metformina con inhibidor DPP-4

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada y HbA1c > 9 % que no puedan utilizar la combinación de metformina con iDPP4 o iSGLT2 se sugiere la combinación de metformina con una sulfonilurea que tenga bajo riesgo de hipoglucemia (glimepirida o glicazida).

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere no usar la combinación de metformina con glibenclamida, por el alto riesgo de hipoglucemia.

Recomendación débil en contra. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere no usar la combinación de metformina con tiazolidinediona, por el riesgo aumentado de desarrollar edemas, falla cardíaca o fracturas.

Recomendación fuerte en contra. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se recomienda adicionar un segundo antidiabético oral

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se recomienda, como primera opción, adicionar un inhibidor DPP-4

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se sugiere adicionar inhibidor SGLT2 como alternativa al iDPP-4

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se sugiere agregar una sulfonilurea que tenga bajo riesgo de hipoglucemia (glimepirida, glicazida) cuando no se hallen disponibles o estén contraindicados los iDPP-4 y los iSGLT2.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- Se sugiere NO adicionar glibenclamida al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el alto riesgo de hipoglucemia.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Recomendación débil en contra. Calidad de la evidencia Moderada

- Se sugiere no adicionar tiazolidinedionas al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el mayor riesgo de edema, falla cardíaca y fracturas con esta terapia.

Recomendación débil en contra. Calidad de la evidencia Moderada

- Se sugiere la adición de un agonista de GLP-1 al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el potencial beneficio sobre la reducción de peso.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- Se sugiere como tercera medicación antidiabética agregar insulina basal a los pacientes que con la combinación de dos fármacos fallen en alcanzar su meta de HbA1c y no estén obesos ($IMC < 30$).

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- Se sugiere la adición de agonista de GLP-1 como tercera medicación antidiabética a los pacientes que fallen a la terapia oral combinada y persistan obesos ($IMC \geq 30$). En este caso los dos medicamentos orales a utilizar serán metformina e inhibidores SGLT2.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia Moderada

- Se sugiere considerar la asociación de metformina, inhibidores de SGLT-2 y agonista de GLP-1 únicamente en los pacientes que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina con terapia dual y que persistan obesos ($IMC \geq 30$).

Recomendación débil a favor. Consenso de expertos

Gradación de la evidencia

Nivel de evidencia	Definición
Alta	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.
Moderada	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Baja	La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto.
----------	---

Fuente. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Bogotá, Colombia: MSPS; 2016.

Implicaciones de los dos grados de la fuerza de recomendación para el sistema GRADE

Grupo de usuarios	Recomendación fuerte	Recomendación débil
Pacientes	La gran mayoría de las personas en su situación querrán el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no querrá utilizarla.	Una parte importante de las personas en su situación querrán utilizar el curso de acción recomendado, pero muchas no querrán utilizarla.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.	Reconozca que diferentes opciones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de manejo consistentes con sus propios valores y preferencias; las ayudas para la toma de decisiones y la toma de decisiones compartidas pueden ser particularmente útiles
Trazadores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requiere debate y participación de varios grupos de interés

Fuente. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Bogotá, Colombia: MSPS; 2016.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management (NG28). Reino Unido; 2015 (25)

Tratamiento farmacológico

- Para los adultos con diabetes tipo 2, discuta los beneficios y riesgos del tratamiento con medicamentos y las opciones disponibles. Base la elección del (los) tratamiento(s) farmacológico(s) en:
 - La efectividad de los tratamientos farmacológicos en términos de respuesta metabólica.
 - Seguridad y la tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos.
 - Las circunstancias clínicas individuales de la persona, por ejemplo, comorbilidades, riesgos de la polifarmacia.
 - Las preferencias y necesidades individuales de la persona.
 - Las indicaciones autorizadas o combinaciones disponibles.
 - Costo (si dos medicamentos en la misma clase son apropiados, elija la opción con el costo de adquisición más bajo).

Terapia de rescate en cualquier fase del tratamiento.

- Si un adulto con diabetes tipo 2 es sintómicamente hiperglucémico, considere la posibilidad de insulina o una sulfonilurea, y revise el tratamiento cuando se haya logrado el control de la glucosa en la sangre.

Tratamiento farmacológico inicial

- Ofrezca metformina de liberación estándar como tratamiento farmacológico inicial para adultos con diabetes tipo 2.
- Aumente gradualmente la dosis de metformina de liberación estándar durante varias semanas para minimizar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales en adultos con diabetes tipo 2.
- Si un adulto con diabetes tipo 2 experimenta efectos secundarios gastrointestinales con metformina de liberación estándar, considere un ensayo con metformina de liberación modificada.
- En adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no es tolerada, considere el tratamiento farmacológico inicial [3] con: un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o pioglitazona [4] o una sulfonilurea.
- En adultos con diabetes tipo 2, no ofrezca ni continúe con la pioglitazona [4] si tienen algo de lo siguiente: insuficiencia cardíaca, antecedentes de insuficiencia cardíaca, deterioro hepático, cetoacidosis diabética, cáncer de vejiga actual o con antecedentes de esta enfermedad, hematuria macroscópica no investigada.

Primera intensificación del tratamiento farmacológico.

- En adultos con diabetes tipo 2, si el tratamiento farmacológico inicial con metformina no ha seguido controlando la HbA1c por debajo del umbral de intensificación individualmente acordado, considere la

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

posibilidad de una terapia dual con: metformina y un inhibidor de la DPP-4, o metformina y pioglitazona, o metformina y una sulfonilurea.

- En adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no es tolerada y el tratamiento farmacológico inicial no ha seguido controlando la HbA1c por debajo del umbral de intensificación individualmente acordado, considere la terapia dual con: un inhibidor de la DPP-4 y pioglitazona, o un inhibidor de la DPP-4 y una sulfonilurea, o pioglitazona y una sulfonilurea.

Segunda intensificación del tratamiento farmacológico.

- En adultos con diabetes tipo 2, si la terapia dual con metformina y otro medicamento oral no ha continuado controlando la HbA1c por debajo del umbral de intensificación acordado individualmente, considere: terapia triple con: metformina, un inhibidor de la DPP-4 y una sulfonilurea, o metformina, pioglitazona y una sulfonilurea o tratamiento de inicio a base de insulina.
- Si la terapia triple con metformina y otros dos medicamentos orales no es efectiva, no se tolera o está contraindicada, considere una terapia combinada con metformina, una sulfonilurea y mimético del péptido similar al glucagón (GLP-1) para adultos con diabetes tipo 2 que:
 - tienen un IMC de 35 kg/m² o más (ajuste según corresponda para personas de raza negra, asiática y otras minorías étnicas) y problemas psicológicos específicos u otros problemas médicos asociados con la obesidad o,
 - tienen un IMC inferior a 35 kg/m² y: para quienes la terapia con insulina tendría implicaciones laborales significativas o la pérdida de peso beneficiaría a otras comorbilidades significativas relacionadas con la obesidad.
- Solo continúe con terapia mimética del GLP-1 si la persona con diabetes tipo 2 ha tenido una respuesta metabólica beneficiosa (una reducción de al menos 11 mmol/mol [1.0%] en HbA1c y una pérdida de peso de al menos el 3% del peso corporal inicial en 6 meses).

Perú. Ministerio de Salud; 2015 (27)

Terapia farmacológica inicial: Monoterapia.

- En caso de personas con DM-2 con signos de un estado de descompensación metabólica aguda (deshidratación, trastorno del sensorio, náuseas, vómitos, dolor abdominal, polipnea, cuerpos cetónicos en orina), estos deben ser atendidos o referidos a un establecimiento de salud que cuente con servicio de emergencia para su manejo según nivel de capacidad resolutoria, previa estabilización.

Recomendación: C

- En caso de personas con DM-2 que se encuentren clínicamente estables, sin signos de descompensación aguda, el médico iniciará en forma ambulatoria el tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico de la DM2, junto con la modificación de los estilos de vida.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Recomendación: A

- Metformina es el fármaco de primera línea mientras no exista contraindicación

Recomendación: A

- En caso de intolerancia a metformina puede iniciarse la terapia con sulfonilureas (glibenclamida o glimepirida)

Recomendación A

NOTA: La GPC está referida al primer nivel de atención, por lo que solo no se aborda la terapia doble o triple.

Gradación del nivel de evidencia y fuerza de la recomendación

Tipo	Nivel de evidencia	Tipo	Grado de recomendación
I	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorio y controlado diseñado en forma apropiada, revisión sistemática o meta-análisis	A	Basada en nivel de evidencia I
II	Evidencia obtenida de ensayos controlados bien diseñados, sin aleatorización. Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación. Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con y sin intervención.	B	Basada en nivel de evidencia II
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.	C	Basada en nivel de evidencia I

Fuente: Perú. Ministerio de Salud. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. Lima, Perú: MINSA; 2015. 66 p.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes: A national clinical guideline; 2017 (26)

- La metformina debe considerarse como la opción de tratamiento oral de primera línea para las personas con diabetes tipo 2.
- Las sulfonilureas deben considerarse agentes orales de primera línea en personas que son intolerantes o tienen contraindicaciones a la metformina.
- Las sulfonilureas deben considerarse como un tratamiento complementario de segunda línea para otras terapias orales y pueden ser útiles en la terapia triple oral.
- La pioglitazona debe considerarse, generalmente como terapia doble o triple, para disminuir la HbA1c.
- Pioglitazona no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- El riesgo de fractura debe considerarse durante el uso a largo plazo de pioglitazona.
- Los inhibidores de la DPP-4 deben considerarse, generalmente como terapia doble o triple.
- Los inhibidores de SGLT2 deben considerarse como terapia complementaria a metformina en personas con diabetes tipo 2.
- En individuos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, deben considerarse los inhibidores de SGLT2 con beneficio cardiovascular demostrado (actualmente empagliflozina y canagliflozina).
- El tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 debe considerarse en personas con un índice de masa corporal de ≥ 30 kg/m² (o su equivalente según etnicidad) en combinación con fármacos orales para reducir la glucosa o insulina basal (o ambos) como tercero o cuarto tratamiento de línea, cuando no se ha logrado un control glucémico adecuado con estos fármacos.
- El tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 debe considerarse como una alternativa a la insulina en personas para las que el tratamiento con combinaciones de fármacos orales para reducir la glucosa ha sido inadecuado.
- Para las personas con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, deben considerarse las terapias con agonistas del receptor de GLP-1 con beneficio cardiovascular demostrado (actualmente liraglutida).

Consideraciones sobre la fuerza de la recomendación:

- Para las recomendaciones "fuertes" sobre las intervenciones que "deben" usarse, el grupo de desarrollo confía en que, para la gran mayoría de personas, la intervención (o intervenciones) hará más bien que mal. Para las recomendaciones "fuertes" sobre las intervenciones que "no deberían" usarse, el grupo de desarrollo confía en que, para la gran mayoría de las personas, la intervención (o intervenciones) hará más daño que beneficio.
- Para las recomendaciones "condicionales" sobre las intervenciones que deben ser "consideradas", el grupo de desarrollo confía en que la intervención hará más bien que daño para la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, es más probable que la elección de la intervención varíe dependiendo de los valores y preferencias de una persona, por lo que el profesional de la salud debe dedicar más tiempo a analizar las opciones con el paciente.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Niveles de evidencia

<p>1 ++ Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo</p> <p>1+ Meta-análisis, revisiones sistemáticas o ECA bien realizados con bajo riesgo de sesgo</p> <p>1- Meta-análisis, revisiones sistemáticas o ECA con alto riesgo de sesgo</p> <p>2 ++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de control de casos o estudios de cohortes o estudios de control de casos o cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación sea causal</p> <p>2+ Control de casos bien realizado o estudios de cohorte con un bajo riesgo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación sea causal</p> <p>2 - Control de casos o estudios de cohortes con un alto riesgo de confusión o sesgo y un riesgo significativo de que la relación no sea causal</p> <p>3 Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos</p> <p>4 Opinión de expertos</p>

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes: A national clinical guideline. Edinburgh UK: SIGN; 2017.

Grados de recomendación

<p>A. Al menos un metanálisis, una revisión sistemática o un ECA calificado como 1 ++ y directamente aplicable a la población objetivo; o un cuerpo de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicable a la población objetivo, y que demuestra consistencia general en sus resultados</p> <p>B. Un cuerpo de evidencia que incluye estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población objetivo y que demuestra consistencia general de sus resultados; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1 ++ o 1+</p> <p>C. Un cuerpo de evidencia que incluye estudios con calificación 2+, directamente aplicable a la población objetivo y que demuestra consistencia general de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2 ++</p> <p>D. Evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+</p>
--

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes: A national clinical guideline. Edinburgh UK: SIGN; 2017.

ANEXO 08

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (18)

Descripción del ítem	Ling, 2018 (54)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si
¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No
¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No
¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si parcial
¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si
¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No
Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si
Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si
¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si
Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si
Debilidades críticas	1
Debilidades no críticas	2
Nivel de confianza	Baja

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (20)

Dominio	Ítems	ADA, 2018	CENETEC, México 2018	MSP, Ecuador 2017	SIGN, 2017	MSPS, Colombia 2016	MINSA, Perú 2015	NICE, 2015
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	7	6	6	6	6	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	5	5	6	7	5	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5	6	6	6	7	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	81,0	85,7	81,0	85,7	95,2	76,2	85,7
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	5	6	7	6	6	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3	4	6	6	6	4	6
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	5	6	7	6	7	4	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7	71,4	90,5	90,5	90,5	66,7	90,5
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	7	5	7	7	4	7
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	5	5	6	7	3	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	6	5	5	5	6	3	7
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	4	5	6	7	3	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6	5	6	6	4	7
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	6	6	6	6	3	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5	5	5	6	6	4	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4	4	5	5	6	3	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	69,6	75,0	73,2	83,9	91,1	48,2	91,1

Continúa en la siguiente página (...)

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (20)

(Continuación...)

Dominio	Ítems	ADA, 2018	CENETEC, 2018	MSP, Ecuador 2017	SIGN, 2017	MSPS, Colombia 2016	MINSA, Perú 2015	NICE, 2015
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5	6	6	6	6	5	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6	6	5	7	6	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	7	6	6	7	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	81,0	90,5	85,7	81,0	95,2	76,2	85,7
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5	5	5	5	6	4	6
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	4	6	4	6	6	5	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	4	5	5	5	7	5	7
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4	6	4	6	6	3	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	60,7	78,6	64,3	78,6	89,3	60,7	85,7
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6	7	7	7	7	4	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6	6	6	5	4	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	92,9	92,9	92,9	85,7	57,1	85,7
Valoración global de la GPC		5	6	5	6	7	4	6
Promedio global (%)		74.1	82.3	81.3	85.4	91.2	64.2	87.4