



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 827

***Inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 en pacientes con prediabetes o síndrome metabólico sin
Diabetes Mellitus***

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable
<input checked="" type="checkbox"/> Muy baja / Nula [†]	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo	



[†]Se redujo de alta a muy baja calidad debido al riesgo de sesgo e imprecisión de los estudios incluidos.

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Argento F, Bardach A, Alfie V, Rojas C, Klappenbach R, Ciapponi A, García Martí S, Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Augustovski F. ***Inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 en pacientes con prediabetes o síndrome metabólico.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 827, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de muy baja calidad no permite concluir sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4) en pacientes con prediabetes o síndrome metabólico sin diabetes mellitus (DM). Existen resultados promisorios sobre desenlaces importantes, como la reducción de la incidencia de DM tipo 2 o la vuelta a la normoglucemia asociado al uso de inhibidores de DPP4 combinado con metformina, en comparación a metformina sola en pacientes prediabéticos. Sin embargo, actualmente las limitaciones metodológicas de la evidencia encontrada no permiten formular una recomendación con relación al uso de los inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 en esta indicación. La guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 de la Argentina, y sociedades científicas como la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos, Asociación Estadounidense de Diabetes y la Asociación Canadiense de Diabetes, recomiendan la metformina en caso de utilizar algún fármaco para pacientes con prediabetes y no mencionan el uso de inhibidores de DPP4 en esta población. La Asociación Latinoamericana de Diabetes establece tanto metformina como inhibidores de DPP4, entre otros fármacos, como tratamientos posibles en pacientes con prediabetes. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos, no aprobaron su uso en pacientes con prediabetes o síndrome metabólico. A su vez, diversos financiadores de salud de países de Europa y Estados Unidos cubren este fármaco en pacientes con DM tipo 2, pero no contemplan su uso en otras poblaciones, mientras que las entidades oficiales de la mayoría de los países de Latinoamérica no mencionan su cobertura para ninguna de estas indicaciones.

No se encontraron estudios que evaluaran la costo-efectividad de los inhibidores de DPP4 en pacientes con prediabetes o síndrome metabólico sin diabetes mellitus.

Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients with Prediabetes or Metabolic Syndrome

CONCLUSIONS

Very low-quality evidence does not allow to draw conclusions on the efficacy and safety of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors (DPP4) in patients with prediabetes or metabolic syndrome without diabetes mellitus (DM). There are promising results regarding significant outcomes, such as a decrease in the incidence of type 2 DM or return to normal glucose levels, with the use of DPP4 inhibitors in combination with metformin versus metformin alone in prediabetic patients. However, at present the methodological limitations of the evidence found does not allow to give a recommendation on the use of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors for this indication. The Argentine National Practice Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and the scientific societies such as the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Diabetes Association and the Canadian Diabetes Association, recommend metformin if a drug needs to be administered to a patient with prediabetes, but they do not mention DPP4 inhibitors for this population. The Latin American Diabetes Association states that both metformin and DPP4 inhibitors, among other drugs, are potential treatments for patients with prediabetes. Argentina's National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices, the United States Food and Drug Administration and the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, have not approved its use in patients with prediabetes or metabolic syndrome. Also, several health sponsors from Europe and United States cover this drug for patients with type 2 DM, but they do not consider its use for other populations, whereas the official agencies of most Latin-American countries do not cover it in any of these indications.

No studies assessing the cost-effectiveness of DPP4 inhibitors have been found in patients with prediabetes or metabolic syndrome without diabetes mellitus.

To cite this document in English: Argento F, Bardach A, Alfie V, Rojas C, Klappenbach R, Ciapponi A, García Martí S, Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Augustovski F. **Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients with Prediabetes or Metabolic Syndrome.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 827, Buenos Aires, Argentina. May 2021. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La Diabetes Mellitus (DM) es un desorden metabólico de etiología múltiple que se caracteriza por hiperglucemia crónica con alteraciones en la secreción y/o en la acción de la insulina.¹ Dentro de esta entidad, la DM tipo 2 representa alrededor del 90% de las personas con DM.² Se estima que en Argentina la prevalencia de DM tipo 2 es de un 6,2%, generando 15.545 muertes por diabetes/año en personas entre 20 y 79 años.¹

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2 se encuentran el síndrome metabólico y la prediabetes.^{3,4} El síndrome metabólico es una entidad con diferentes definiciones (ANEXO IV), pero la mayoría de estas considera como síndrome metabólico a la presencia de dos/tres o más de los siguientes criterios: aumento de glucosa en plasma, obesidad (particularmente abdominal), hipertensión, aumento de triglicéridos y una disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL).³ La presencia de síndrome metabólico representa un aumento en el riesgo relativo para el desarrollo de DM tipo 2 de entre 3,5 y 5,1 veces. Por otra parte, la prediabetes es una fase previa al desarrollo de diabetes caracterizado por una prueba de tolerancia a la glucosa alterada y/o glucosa en ayunas alterada, y se estima que aproximadamente el 70% de las personas con prediabetes llegan a desarrollar DM tipo 2.^{4,5} Estas dos entidades están muy relacionadas, tanto es así que la prediabetes es uno de los criterios de síndrome metabólico, y a su vez, el aumento de triglicéridos, la disminución del HDL, y el sobrepeso son factores de riesgo para desarrollar prediabetes.^{3,4}

En ambos casos, el tratamiento se basa principalmente en una modificación del estilo de vida, incluyendo ejercicios y/o dietas.^{3,4} A su vez, en pacientes pre diabéticos o con síndrome metabólico con tolerancia a la glucosa alterada y glucosa en ayunas alterada, se puede sumar el tratamiento farmacológico antidiabético, dentro de los cuales, uno de los más utilizados es la metformina.^{1,3,6}

Actualmente se han incorporado otros fármacos antidiabéticos al tratamiento de DM tipo 2, como los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4), los análogos del péptido-1 similar glucagón (GLP-1) y los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT-2, por su sigla en inglés).

El uso de inhibidores de DPP4 se asocia con efectos más allá del control de la glucemia, ya que también actúa disminuyendo la hipertensión, los triglicéridos y el aumento del peso, factores relacionados con el síndrome metabólico.^{7,8}

Se postula el uso de los fármacos inhibidores de DPP4 (vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, sitagliptina, tenegliptina, alogliptina) en pacientes con prediabetes o síndrome metabólico, no diabéticos, para la prevención de DM tipo 2.

2. Tecnología

Los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), entre los que se encuentran: vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, sitagliptina, tenegliptina, alogliptina, son una clase de hipoglucemiantes orales cuyo control glucémico se basa en la inhibición del DPP4, enzima que degrada incretinas como el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GIP), los cuales se liberan por el intestino durante el día y tras la ingesta. Esto lleva a un aumento de la vida

media de estas enzimas y por consiguiente aumenta la liberación de insulina reduciendo los niveles de glucagón con un comportamiento dependiente del nivel de glucemia.^{7,8}

La dosis recomendada de sitagliptina es de 100 mg/día, la cual se debe reducir en pacientes con daño renal moderado o severo.⁹ La dosis recomendada de saxagliptina es de 5 mg/día, en pacientes con daño renal moderado o severo se recomienda la dosis de 2,5 mg/día.¹⁰ La dosis recomendada de linagliptina es de 5 mg/día.¹¹ La dosis recomendada de vildagliptina es 100 mg/día al usarse como monoterapia en dos dosis de 50mg una a la mañana y otra a la noche y se puede bajar a 50 mg/día en casos de combinarlo con algún medicamento como sulfonilurea, o 50mg/día si padece una enfermedad del riñón moderada o grave, o en pacientes sometidos a diálisis.¹²

Diversos tipos de inhibidores de DPP4 fueron aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), la Administración de Medicamentos y Alimentos de EEUU (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*), para el tratamiento de DM tipo 2, y no en síndrome metabólico o prediabetes, siendo su uso en estos casos fuera de indicación (“off-label”).¹³⁻²¹

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de inhibidores de DPP4 para pacientes con prediabetes o síndrome metabólico sin diabetes mellitus.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con prediabetes o síndrome metabólico sin DM.
Intervención	Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) como monoterapia o en conjunto con otro fármaco antidiabético.
Comparador	Metformina.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: Mortalidad, progresión a diabetes, calidad de vida, reducción de la concentración de glucosa plasmática, en ayunos y postprandial, aumento del colesterol (HDL), reducción de la concentración de triglicéridos en plasma, disminución de la hipertensión, reducción del nivel de hemoglobina glicosilada HbA1c, reducción de peso corporal. Seguridad: Efectos adversos graves relacionados al tratamiento.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron cinco ECAs, una RS, cinco GPC, ocho informes de políticas de cobertura de inhibidores de DPP4 en prediabetes o enfermedades metabólicas sin diabetes mellitus.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Prediabetes

Hemmingsen y col. realizaron una RS el 2017 donde evaluaron la efectividad y complicaciones asociadas de los inhibidores de DPP4 y análogos de GLP-1 en la prevención o retraso en la instauración de DM tipo 2 en pacientes en riesgo de desarrollar esta patología.²² Incluyeron ECAs que, en el caso de inhibidores de DPP4, fueran como monoterapia o con otro fármaco antidiabético, en pacientes no diabéticos con un riesgo aumentado de desarrollar DM tipo 2 dado por prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada o glucosa en ayunas alterada (prediabéticos) y excluyeron pacientes con síndrome metabólico. Incluyeron dos estudios que evaluaron el uso de inhibidores DPP4, uno contra placebo y otro contra metformina (pero este último sólo incluyó 16 pacientes). En la comparación de inhibidores de DPP4 y placebo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de DM tipo 2 (RR: 2,97; IC95%: 0,31-27,98) y no hubo diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos serios o no serios (RR:0,49; IC95%:0,05-5,36 y RR:1.05; IC95%: 0,83-1,46; respectivamente). En cuanto a la glucemia, esta fue menor luego de la prueba de tolerancia oral a la glucosa en el grupo DPP4 (-5,4 mg/dL; IC95%: -10,3 a -0,54; n:179) así como en la hemoglobina glicosilada HbA1c (-0,15%; IC95%: -0,24 a -0,06; n:179). Sin embargo, no hubo diferencias

estadísticamente significativas en los valores de glucosa en ayuno (-0,03 mmol/L; IC95%: -0,21 a 0,15; n:179). Todos los resultados fueron de muy baja calidad debido a evidencia indirecta, imprecisión (datos muy escasos) y el riesgo de sesgo de publicación.

Guardado-Mendoza y col. realizaron en el 2019 un ECA donde compararon la eficacia de modificaciones en el estilo de vida más linagliptina con metformina (LM) contra modificaciones en el estilo de vida y metformina para la prevención de DM tipo 2.²³ Incluyeron 144 pacientes con intolerancia a la glucosa y dos factores de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2 (según la Asociación Americana de Diabetes). El grupo LM recibió una combinación de 2,5 gr de linagliptina y 850 gr de metformina dos veces al día, mientras que el grupo metformina iniciaron con 850 gr de metformina una vez por día que luego aumentaron a dos veces por día; ambos grupos tuvieron un cambio en el estilo de vida de dieta y ejercicio. Los pacientes fueron aleatorizados al grupo de LM (n: 74) y metformina (n: 70), de los cuales completaron el seguimiento a 6, 12, 18 y 24 meses los siguientes pacientes 72 (97%), 52(70%), 45(60%) y 36 (48%) en el grupo LM, y 66 (94%), 52 (74%), 33 (47%) y 27 (38%) en el grupo metformina. Las variables principales del estudio fueron la incidencia de DM tipo 2 y la regresión a normoglucemia. La incidencia de DM tipo 2 fue menor en el grupo LM a los 24 meses (con una incidencia de 4 casos en LM vs 10 en metformina; HR: 0,26; IC95%: 0,83 - 0,08; p: 0,02) y la probabilidad de conseguir una normoglucemia fue mayor en el grupo LM (OR: 3,31; IC95%: 1,54 - 7,09; p= 0,02), sin embargo, ambos grupos tuvieron una pérdida del seguimiento mayor al 50% de los pacientes a los dos años.

Barua y col. publicaron en el 2019 un ECA donde compararon tres intervenciones, cambio en el estilo de vida solo, cambio en el estilo de vida en combinación con metformina, y cambio en el estilo de vida en combinación con inhibidores de DPP4, en pacientes con prediabetes, con el objetivo de evitar la progresión a DM tipo 2.²⁴ Se aleatorizaron a 150 pacientes, 50 en cada grupo. Los tres grupos mostraron una disminución en el índice de masa corporal (IMC), la glucemia a las 2hs de una ingesta de 75 gm de glucosa y la HbA1c. A su vez, en los grupos que utilizaron metformina y los que usaron inhibidores de la DPP4 se encontró además una disminución en el nivel de glucosa en ayuno y triglicéridos. En la comparación entre grupos se vio una disminución estadísticamente significativa en el IMC entre los grupos que adicionaron un tratamiento farmacológico al cambio en el estilo de vida en comparación al cambio en el estilo de vida solo. En el caso de glucemia en ayunas o HbA1c no hubo diferencias estadísticas entre ningún grupo, pero si en entre el grupo metformina en comparación a inhibidores de DPP4 y respecto a cambios de estilo de vida solo, para glucemia a las 2hs de la ingesta de 75 gm de glucosa y en los valores de triglicéridos, todos estos resultados fueron estadísticamente significativos. No se reportó ningún efecto adverso serio en ninguno de los grupos.

Otros dos ECA de bajo número de pacientes enrolados, evaluaron la efectividad de los inhibidores de DPP4 contra placebo (n: 30) y contra metformina (n: 16) en pacientes prediabeticos.^{25,26} En la comparación de inhibidores de DPP4 con la metformina se encontró una diferencia estadísticamente significativa de la glucemia, al realizar la prueba de tolerancia oral, que fue favorable para los pacientes que utilizaron el inhibidor de DPP4 (162,2± 16,2 vs. 124,3± 39,6 mg/dL; p= 0,012). En el caso de la comparación contra placebo, se realizó un seguimiento a 12 semanas y encontraron una reducción de la glucosa (-40%; p < 0,003) durante la prueba de tolerancia oral, acompañada de una mejora del índice

insulinogénico (+38%; $p < 0,003$) y del índice de disposición oral (+44%; $p < 0,003$) y una reducción en la concentración sérica de triglicéridos (-29%) y de partículas VLDL muy grandes (-46%), grandes (-35%) y medianas (-24%) (todas estas diferencias con un valor de $p < 0,05$) a favor del grupo inhibidor de DPP4.

Síndrome metabólico no diabético

Van Genugten y col. quienes realizaron un ECA de 2x2 factorial (una forma frecuente y práctica para evaluar tratamientos múltiples) donde evaluaron la eficacia de prednisona (PRED) y sitagliptina (ST) en personas con síndrome metabólico no diabéticos en tratamiento con glucocorticoides.²⁷ Incluyeron 54 personas que fueron aleatorizados en cuatro grupos: PRED, ST, PRED+ST y placebo, con un número de casos por grupo entre 12 y 14 pacientes. El grupo ST no mostró diferencias contra placebo en ninguna variable de resultado (tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina, parámetros de la función de las células de islotes derivados de la comida y variables de función de células Beta).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontraron ETS que evaluaran el uso de inhibidores de DPP4 en pacientes con síndrome metabólico sin diabetes o pacientes prediabéticos.

5.3 Costos de la tecnología

No se encontraron estudios que evaluaran la costo-efectividad de los inhibidores de DPP4 en pacientes sin DM. El costo de los 28 comprimidos de inhibidores de DPP4 oscila entre los ARS 2450,19 para Vildagliptina (pesos argentinos marzo/2021) y los 6542,62 en el caso de Sitagliptina (pesos argentinos marzo/2021), equivalentes a aproximadamente USD 25,33 y los 67,62 (dólares estadounidenses marzo/2021).²⁸

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación.

La Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 de Argentina sugiere considerar el inicio con metformina 500 a 1700 mg por día, para reducir la incidencia de desarrollo de DM2, salvo contraindicaciones a este medicamento, en personas con tolerancia a la glucosa alterada o glucemia alterada en ayunas que ya implementan un programa intensivo de estilo de vida saludable pero que continúan deteriorando sus valores glucémicos en los siguientes 3 a 6 meses, o bien, en quienes no adhieren a su adopción (negativa, accesibilidad, otros).²⁹

La Asociación Latinoamericana de Diabetes establece que los medicamentos: metformina, acarbosa, orlistat, rosiglitazona, agonistas GLP-1, inhibidores de la DPP4, antagonistas SGLT-2 e insulina glargina; han demostrado reducir significativamente la incidencia de diabetes tipo 2 en personas con intolerancia a la glucosa. A su vez, la pioglitazona ha demostrado lo mismo en mujeres con diabetes

gestacional previa. Por consiguiente, todos ellos se pueden utilizar como parte de una estrategia de prevención de diabetes tipo 2. Sin embargo, se prefiere según esta recomendación, a la metformina como la primera opción al considerar terapia farmacológica para prevenir o diferir el desarrollo de DM2, por ser segura, tolerable y económica.¹

La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés *American Diabetes Association*) establece que se debe considerar la terapia con metformina para la prevención de DM tipo 2 en aquellas personas con prediabetes, en especial en las que tienen un IMC mayor o igual a 35, mayores de 60 y/o en mujeres con diabetes gestacional previa.⁶

La Asociación Canadiense de Diabetes (CDA, por sus siglas en inglés *Canadian Diabetes Association*) establece que se podría usar metformina en pacientes con intolerancia a la glucosa para reducir el riesgo de DM tipo 2, pero no menciona el uso de inhibidores de DPP4 en esta población.³⁰

La Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos (AACE por sus siglas en inglés *American Association Of Clinical Endocrinologists*) determina que en adición a los cambios de estilo de vida, medicamentos como metformina o acarbose deben ser consideradas en pacientes con riesgo moderado o alto de desarrollar DM.³¹

La Asociación Estadounidense del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés *American Heart Association*) y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de Estados Unidos (NHLBI, por sus siglas en inglés *National Heart, Lung, and Blood Institute*) establecen que en pacientes con síndrome metabólico con glucosa en ayunas alterada (o tolerancia oral a la glucosa alterada si fue evaluada), la reducción de peso y/o el aumento de actividad física, retrasan o previenen la progresión a DM tipo 2. Además, el tratamiento con metformina, acarbose o tiazolidinedionas reduciría el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en pacientes con glucosa en ayunas alterada o tolerancia oral a la glucosa alterada.³²

En la Argentina, tanto el Programa Médico Obligatorio como el Sistema Único de Reintegro, así como la mayoría de las políticas de coberturas de Latinoamérica no mencionan el uso de los inhibidores de DPP4 en esta indicación. El Plan Obligatorio de Salud (POS) de Colombia cubre los inhibidores de DPP4, sin embargo, no especifican para que condición de salud. Políticas de cobertura de Estados Unidos y Europa cubren los inhibidores de DPP4 en diabetes, pero no mencionan su utilización para pacientes en riesgo de sufrir DM (prediabetes o síndrome metabólico).³³⁻⁵⁰

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución		País	Año	Prediabetes o síndrome metabólico	DM	
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{51,52}		Argentina	2004/2016	NM*/NM*	NM*/NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ^{41,42}		Brasil	2016	NM*	NO
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ³³		Brasil	2021	NM*	NM*
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁴		Chile	2021	NM*	NM*
	POS (#) ⁴³		Colombia	2021	Sí**	Sí**
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ⁴⁴		México	2019	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ⁴⁵		Uruguay	2021	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES					
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁴⁶		Alemania	2013	NM	Sí
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ^{47,48}		Australia	2021	NM*	Sí
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ^{39,40}		Canadá	2017	NM	Sí
	Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴⁹		Francia	2012	NM	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁵⁰		EE.UU.	2021	NM	Sí
	Aetna ³⁵		EE.UU.	2014	NM	Sí
	Anthem ³⁶		EE.UU.	2016	NM	Sí
Cigna ³⁷		EE.UU.	2020	NM	Sí	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³⁸		Reino Unido	2021	NM	Sí	
Guías de práctica	La Guía de Práctica Clínica Nacional de Argentina ²⁹		Argentina	2019	NM	-
	La Asociación Latinoamericana de Diabetes ¹		Latinoamérica	2019	Sí	-
	American Association Of Clinical Endocrinologists (AAACE) ³¹		EE.UU.	2015	NM	-
	American Heart Association (AHA) and National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ³²		EE.UU.	2005	NM	-
	Canadian Diabetes Association ³⁰		Canadá	2013	NM	-

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

**No menciona para que indicación

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: MSD Argentina, Boehringer Ingelheim, Sociedad Argentina de Diabetes, Sociedad Argentina de Medicina Interna General. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida N° 827

Inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 en pacientes con prediabetes o síndrome metabólico

Fecha de realización: Mayo del 2021

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

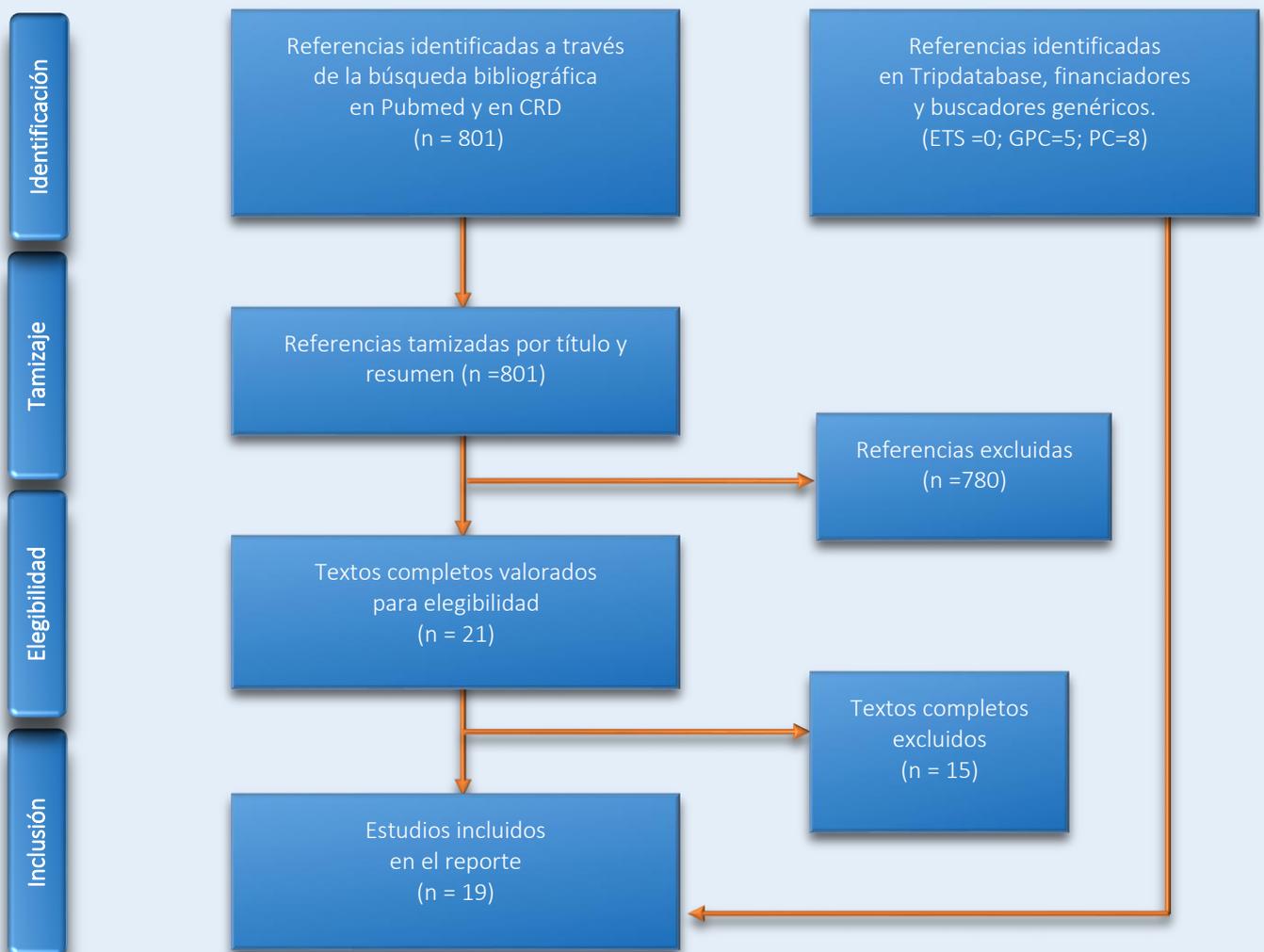
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 15/3/2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[Mesh] OR Dipeptidyl-Peptidase 4[tiab] OR DPP4[tiab] OR DPP4[tiab] OR DPP-IV[tiab] OR DPPIV[tiab] OR Gliptin*[tiab]) AND ("Metabolic Syndrome"[Mesh] OR Insulin Resist*[tiab] OR Insulin Sensitivit*[tiab] OR Metabolic Syndrome*[tiab] OR Reaven[tiab] OR Metabolic Cardiovascular[tiab] OR Cardiometabolic Syndrome*[tiab] OR prediabetes OR Prediabet*[tiab] OR Pre Diabet*[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato**C) Costo-efectividad e impacto presupuestario**

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver:

www.iecs.org.ar/metodosETS

Anexo IV. Clasificación de Síndrome metabólico.³

Parámetros	Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol 2005	Federación Internacional de Diabetes 2009	Grupo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina 1999	Organización Mundial de la Salud 1999	Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos 2003
Requerimiento			Resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas	Resistencia a la insulina en el 25% superior; glucosa en ayunas $\geq 6,1$ mmol/L (110 mg/dL); glucosa a las 2 horas $\geq 7,8$ mmol/L (140 mg/dL).	Alto riesgo de resistencia a la insulina o IMC ≥ 25 kg/m ² o cintura ≥ 102 cm (hombres) o ≥ 88 cm (mujeres)
Nº de alteraciones	≥ 3	≥ 3	≥ 2	≥ 2	≥ 2
Glucosa	Glucosa en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL) o tratamiento farmacológico para la elevación de la glucemia	Glucosa en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL) o diabetes diagnosticada	Glucosa en ayunas de 6,1 a 6,9 mmol/L (110 a 125 mg/dL)		Glucosa en ayunas $\geq 6,1$ mmol/L (110 mg/dL); glucosa a las 2 horas $\geq 7,8$ mmol/L (140 mg/dL)
HDL colesterol	$< 1,0$ mmol/L (40 mg/dL) (hombres); $< 1,3$ mmol/L (50 mg/dL) (mujeres) o tratamiento farmacológico para el colesterol HDL bajo	$< 1,0$ mmol/L (40 mg/dL) (hombres); $< 1,3$ mmol/L (50 mg/dL) (mujeres) o tratamiento farmacológico para el colesterol HDL bajo	$< 1,0$ mmol/L (40 mg/dL)	$< 0,9$ mmol/L (35 mg/dL) (hombres); $< 1,0$ mmol/L (40 mg/dL) (mujeres)	$< 1,0$ mmol/L (40 mg/dL) (hombres); $< 1,3$ mmol/L (50 mg/dL) (mujeres)
Triglicéridos	$\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) o tratamiento farmacológico para los triglicéridos elevados	$\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) o tratamiento farmacológico para los triglicéridos elevados	o $\geq 2,0$ mmol/L (180 mg/dL) o tratamiento farmacológico para la dislipidemia	$\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL)	$\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL)
Obesidad	Cintura ≥ 102 cm (hombres) o ≥ 88 cm (mujeres)	Cintura ≥ 94 cm (hombres) o ≥ 80 cm (mujeres)	Cintura ≥ 94 cm (hombres) o ≥ 80 cm (mujeres)	Relación cintura/cadera $> 0,9$ (hombres) o $> 0,85$ (mujeres) o IMC ≥ 30 kg/m ²	
Hipertension	$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento farmacológico para la hipertensión	$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento farmacológico para la hipertensión	$\geq 140/90$ mmHg o tratamiento farmacológico para la hipertensión	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. 2019.

- www.revistaalad.com. Accessed March 17, 2021.
2. Aschner P. *New IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care*. Vol 132.; 2017. doi:10.1016/j.diabres.2017.09.002
 3. James B Meigs, Nathan DM, Wolfsdorf JI. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X) Author. 2012:1-27.
 4. Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):615-623. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.030
 5. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. In: *Diabetes Care*. Vol 30. ; 2007:753-759. doi:10.2337/dc07-9920
 6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf. Accessed March 17, 2021.
 7. Rameshrad M, Razavi BM, Ferns glucosa en ayunas alterada , Hosseinzadeh H. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and its use in the management of metabolic syndrome: a comprehensive review on drug repositioning. *DARU, J Pharm Sci*. 2019;27(1):341-360. doi:10.1007/s40199-019-00238-7
 8. Gallwitz B. Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(JUN):1-10. doi:10.3389/fendo.2019.00389
 9. PROSPECTO SITAGLIPTINA DEPRONAL 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG. <https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/81453/Prospecto>. Accessed March 17, 2021.
 10. omisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos. Saxagliptina para o tratamento da diabetes melitus tipo 2. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Saxagliptina_DM.pdf. Accessed March 17, 2021.
 11. Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos. Linagliptina para o tratamento do diabetes tipo 2. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Linagliptina_D2_28jun2016.pdf. Accessed March 17, 2021.
 12. PROSPECTO VILDAGLIPTINA SANDOZ 50 MG COMPRIMIDOS EFG. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/82730/P_82730.html. Accessed March 17, 2021.
 13. Food and Drugs Administration (FDA). La FDA advierte que el uso de inhibidores de la DPP-4 para la diabetes de tipo 2 puede causar dolor articular intenso | FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-que-el-uso-de-inhibidores-de-la-dpp-4-para-la-diabetes-de-tipo-2-puede-causar-dolor>. Accessed March 17, 2021.
 14. European Medicines Agency (EMA). Vildagliptin. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/galvus>. Accessed March 17, 2021.
 15. European Medicines Agency (EMA). Linagliptin. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trajenta>. Accessed March 17, 2021.
 16. European Medicines Agency (EMA). Saxagliptin. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onglyza>. Accessed March 17, 2021.
 17. European Medicines Agency (EMA). Sitagliptin. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/januvia>. Accessed March 17, 2021.
 18. Administración Nacional de Medicamentos A y TM (ANMAT). Linagliptina. Disposición 7306/11. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7306-11.pdf. Accessed March 17, 2021.
 19. Administración Nacional de Medicamentos A y TM (ANMAT). Saxagliptina. Disposición 7427/11. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7427-11.pdf. Accessed March 17, 2021.
 20. Administración Nacional de Medicamentos A y TM (ANMAT). Vildagliptina. Disposición 6141/11. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Septiembre_2011/Dispo_6141-11.pdf. Accessed March 17, 2021.
 21. Administración Nacional de Medicamentos A y TM (ANMAT). Sitagliptina. Disposición 4822/18. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2018/Dispo_4822-18.pdf. Accessed March 17, 2021.
 22. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(5). doi:10.1002/14651858.CD012204.pub2

23. Guardado-Mendoza R, Salazar-López SS, Álvarez-Canales M, et al. The combination of linagliptin, metformin and lifestyle modification to prevent type 2 diabetes (PRELLIM). A randomized clinical trial. *Metabolism*. 2020;104. doi:10.1016/j.metabol.2019.154054
24. Barua M, Pathan F, Nabi MU, Kabir M. Assessment of clinical and biochemical profile of prediabetic subject in Bangladesh, attending in BIRDEM and results of intervention by lifestyle modification, metformin, and DPP4 inhibitor. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(2):1603-1608. doi:10.1016/j.dsx.2019.03.019
25. González-Heredia T, Hernández-Corona DM, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Effect of Linagliptin Versus Metformin on Glycemic Variability in Patients with Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(8):471-475. doi:10.1089/dia.2017.0020
26. Nahon KJ, Doornink F, Straat ME, et al. Effect of sitagliptin on energy metabolism and brown adipose tissue in overweight individuals with prediabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(11):2386-2397. doi:10.1007/s00125-018-4716-x
27. Van Genugten RE, Van Raalte DH, Muskiet MH, et al. Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome? A randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):429-439. doi:10.1530/EJE-13-0610
28. Banco de la Nación Argentina. <https://www.bna.com.ar/Personas>. Accessed March 23, 2021.
29. Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles - Ministerio de Salud Argentina. *Guía de Práctica Clínica Nacional Sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 2019*. Vol 2.; 2019. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf. Accessed March 19, 2021.
30. The Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. http://guidelines.diabetes.ca/App_Themes/CDACPG/resources/cpg_2013_full_en.pdf. Accessed March 18, 2021.
31. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract*. 2015;21:1-87. doi:10.4158/EP15672.GLSUPPL
32. Grundy síndrome metabólico , Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
33. Agencia Nacional de Salud Suplementaria - ANS. Verificar la cobertura del plan . <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>. Accessed March 24, 2021.
34. Ministerio de Salud de Chile. Listado específico de prestaciones - AUGE 85 - . <https://auge.minsal.cl/problemasdesalud/lep/7>. Accessed March 24, 2021.
35. Aetna Inc. Antidiabetic Agents, Oral - Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2014/ENDO/antidiabetic_agents.html. Accessed March 25, 2021.
36. Anthem. *APPROVED FORMULARY DRUG LIST*.; 2016. www.anthem.com/ca.com. Accessed March 25, 2021.
37. linagliptin | Cigna. <https://www.cigna.com/es-us/individuals-families/health-wellness/hw/medicamentos/linagliptin-d07767a3>. Accessed March 25, 2021.
38. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). prediabetes | Search results . <https://www.nice.org.uk/search?q=prediabetes> . Accessed March 25, 2021.
39. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Search | CADTH.ca. <https://www.cadth.ca/search?keywords=prediabetes+AND+linagliptin>. Accessed March 25, 2021.
40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy-Science Report. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf. Accessed March 25, 2021.
41. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. *LINAGLIPTINA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2*. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Linagliptina_D2_28jun2016.pdf. Accessed March 25,

- 2021.
42. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS. SAXAGLIPTINA PARA O TRATAMENTO DA DIABETES MELITTUS TIPO 2. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Saxagliptina_DM.pdf. Accessed March 25, 2021.
 43. Ministerio de Salud de Colombia. Plan Obligatorio de Salud -POS -. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadomedicamentos.aspx?value=H4sIAAAAAAEAGNgZGBg%2BA8EIBoE2EAMxeT8IMz0fFsjY1NLtaTS4sLS1JRE22DPEEd3H8%2BAEE8%2FR24Aiv2O6zkAAAA%3D>. Accessed March 24, 2021.
 44. Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuadro Básico de Medicamentos. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/CBM.pdf>. Accessed March 24, 2021.
 45. Tratamientos con Medicamentos | Fondo Nacional de Recursos. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Accessed March 24, 2021.
 46. Der Gemeinsame Bundesausschuss - Saxagliptin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf. Accessed March 24, 2021.
 47. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | SITAGLIPTIN. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/9180E-9181F-9182G>. Accessed March 24, 2021.
 48. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | SAXAGLIPTIN. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10128C-11292H-11311H-8983T>. Accessed March 24, 2021.
 49. Haute Autorité de Santé. Medical, Economic and Public Health Assessment Division -Linagliptin. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/trajenta_ct_11905.pdf. Accessed March 24, 2021.
 50. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). | Formulary Guidance . https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance. Accessed March 25, 2021.
 51. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Programa Médico Obligatorio (PMO). 2004. . <https://www.sssalud.gob.ar/index.php?page=pmoprincipal>. Accessed March 25, 2021.
 52. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Resolución 400/2016 - Sistema Unico de Reintegro (SUR). 2016. . <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/152932/20161028>. Accessed March 25, 2021.