PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN CORTA N° 05-2024

SITAGLIPTINA 100 mg, 50mg

Tableta

TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2, EN PACIENTES ADULTOS CON CONTRAINDICACIÓN O INTOLERANCIA A METFORMINA

Lima, noviembre de 2024

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de Diabetes e hipertensión al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso **- DFAU**
Equipo de Uso Racional de Medicamentos – **EURM**
Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias **- ASETS**

Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Moisés Eliseo Mendocilla Risco
Director General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

Pedro Luis Yarasca Purilla
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

Equipo Técnico DIGEMID: Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) – Equipo de uso racional de Medicamentos (EURM)

Fuente de financiación:
Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:
Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Correspondencia:
Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

© DIGEMID, noviembre, 2024
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Av. Parque de las Leyendas 240, Torre B Of. 803 – Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
Telf.: (51-1) 631 - 4300
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 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 de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:
DIGEMID - MINSA. Sitagliptina para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, en pacientes adultos con contraindicación o intolerancia a metformina. Evaluación de Tecnología Sanitaria – Revisión Corta N° 05-2024. Lima, Perú. Noviembre 2024.

INDICE

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA 4

1.1. Descripción de la condición de salud de interés 4

1.1.1. Descripción de la condición clínica 4

1.1.2. Datos epidemiológicos 4

1.2. Descripción de la tecnología de interés 5

1.2.1. Formulación solicitada, Denominación Común Internacional y registro sanitario 5

1.2.2. Farmacodinamia 5

1.2.3. Farmacocinética 6

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria (PAVS) 6

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME) 9

1.2.6. Medicamento precalificado por la OMS 9

2. PREGUNTA CLÍNICA 9

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 10

3.1. Estrategia de búsqueda 10

3.2. Criterios de inclusión 10

3.3. Criterios de exclusión 11

3.4. Estudios identificados y seleccionados 11

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 11

4.1 Sumarios 11

4.2 Guías de Práctica Clínica 15

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 22

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 22

6.1 Revisiones Sistemáticas 22

6.2 Ensayos Clínicos Controlados u otros estudios 22

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 22

7.1 Revisiones Sistemáticas 22

7.2 Ensayos Clínicos Controlados u otros estudios 22

7.3 VigiAccess 30

7.4 Eudrovigilancia 31

8. DATOS DE CONSUMO 33

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 34

10. RESUMEN 35

11. CONCLUSIONES 39

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Sitagliptina 50 mg y 100 mg tableta a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de diabetes e Hipertensión Arterial al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), para el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes con contraindicación o intolerancia a metformina. En la solicitud se reporta un total de 4 650 casos anuales.

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

La diabetes mellitus de tipo 2 es una enfermedad crónica de tipo metabólica cuya característica es el aumento de los niveles de glucosa en sangre; es decir, la hiperglucemia. Si la hiperglucemia se vuelve severa puede dar lugar a síntomas clásicos tales como la poliuria, polidipsia, fatiga y pérdida del rendimiento, pérdida del peso que no se puede explicar de otra manera, alteraciones visuales, susceptibilidad a infecciones, a cetoacidosis o por último síndrome hiperosmolar no cetoacidótico con riesgo de coma. Por otro lado, si la hiperglucemia es crónica puede provocar alteraciones vinculadas a la secreción y/o acción de la insulina, lo cual se asocia con daño y disfunción a largo plazo de varios tejidos y órganos. Las complicaciones desencadenantes en un caso de diabetes mellitus crónica incluyen secuelas macrovasculares (relacionadas a problemas cardiovasculares) y microvasculares (relacionado a retinopatía, nefropatía o neuropatía)[1,2,3]

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) o no insulino-dependiente: Se caracteriza por una reducción en el efecto de la insulina (resistencia a la insulina) con una pérdida progresiva de la función de las células beta, con una deficiencia inicial relativa de insulina y una interrupción típica de la secreción de insulina dependiente de la glucosa. Los trastornos funcionales están presentes en diversos grados mucho antes de la manifestación clínica de la diabetes sola o como parte de un síndrome metabólico con un mayor riesgo de consecuencias macrovasculares. La presencia de resistencia a la insulina explica la fuerte asociación clínica de la DM-2 con la obesidad y otros estados resistentes a la insulina[4,5,6]

1.1.2. Datos epidemiológicos

La diabetes mellitus es un problema de salud pública cada vez más común y es la causa de millones de muertes cada año, es una de las emergencias sanitarias mundiales de más rápido crecimiento del siglo XXI. De acuerdo con los resultados obtenidos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), en 2021 se estimó que en todo el

[1] Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus – Definition, Classification, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). Wiener Klinische Wochenschrift. doi: 10.1007/s00508-019-1450-4
[2] The American Diabetes Association (ADA). Classificationand diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes–2018. Diabetes Care. 2018;41 (Suppl 1): S13–S27. https://doi.org/10.2337/dc18-S002
[3] Best Practice. Overview of diabetes. [Internet]. [Actualizado 7 de noviembre de 2024; citado 11 de nov de 2024]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/
[4] Müller-Wieland D, Nauck M, Heinemann L, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetol Stoffwechsel. 2016;11(Suppl 2):S78–S81. https://doi.org/10.1055/s-0042-115159
[5] UpToDate. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. [Internet]. [Fecha de actualización: 1 de octubre de 2021; fecha de consulta: 11 de nov de 2022]. URL disponible en: http://www.uptodate.com
[6] Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of diabetes mellitus. Crit Care Nurs Q. 2004 Apr-Jun;27(2):113-25. doi: 10.1097/00002727-200404000-00003. PMID: 15137354

mundo 537 millones de personas padecieron diabetes, y se prevé que esta cifra alcance los 643 millones en 2030 y los 783 millones en 2045. Entre los principales países en cuanto a adultos (20 a 79 años) con diabetes en 2021 y 2045, China ocupa el primer lugar con 140.9 millones de personas al 2021; en América Central y América del Sur 32.5 millones al 2021 mientras que se prevé 48.9 millones para el 2045[7].

En Perú, en el año 2022 hasta el mes de setiembre, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC Perú) notificó 19,842 casos de diabetes, de los cuales el 96,5% corresponden a diabetes mellitus tipo 2 y el 1,4% a diabetes tipo 1, según el sistema de vigilancia epidemiológica de diabetes en Servicios de salud (5). Además, según CDC para el 2018 la DM constituía la sexta causa de mortalidad en la población general[8,9].

1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Formulación solicitada, Denominación Común Internacional y registro sanitario

Tabla N° 1. Descripción de Sitagliptina

Denominación Común Internacional	Sitagliptina
Formulación solicitada	Sitagliptina fosfato 100 mg, 50 mg comprimido recubierto
Grupo farmacoterapéutico y Código ATC[10]	Medicamentos usados en diabetes, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), A10BH01
Registro Sanitario[11]	17 registro sanitario vigente Sitagliptina 100 mg tableta: • 12, fosfato de sitagliptina monohidratado • 2, clorhidrato de sitagliptina • 3, clorhidrato de sitagliptina monohidratado 9 registro sanitario vigente Sitagliptina 50 mg tableta: • 7, fosfato de sitagliptina monohidratado • 1, clorhidrato de sitagliptina • 1, hidrocloruro de sitagliptina monohidratado
Alternativas en el PNUME[12]	Glibenclamida 5 mg tableta Gliclazida 30 y 60 mg tableta Insulina humana (ADN recombinante) 100UI/Ml Iny Insulina NPH Iny Insulina glargina (ADN recombinante) 100UI/mL Iny.

Fuente: elaborado a partir de fuentes consultadas para Sitagliptina

1.2.2. Farmacodinamia[13]

La sitagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que actúa evitando la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas

[7] Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/

[8] CDC Perú: El 96,5% de la población diagnosticada con diabetes tiene diabetes tipo 2 [Internet]. CDC MINSA. [citado Nov 2024]. Available from: https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informativo/prensa/cdc-peru-el-965-de-la-poblacion-diagnosticada-con-diabetestiene-diabetes-tipo-2/

[9] Hospital de Emergencias Villa El Salvador. Boletín Epidemiológico Octubre SE. N°44- 2022. [Internet]. Lima: Unidad de Inteligencia Sanitaria; 2022. Disponible en https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4572809/10.%20Boletin%20epidemiol%C3%B3gico%20octubre%202022.pdf

[10] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. [Internet]. [citado Nov 24]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

[11] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso. Nov 2024

[12] Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2023. Fecha de acceso Nov 2024.

[13] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Sitagliptina comprimidos recubiertos [Internet]. [actualizado Dic 2023, citado 11 Nov 24]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente.

En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y postprandial.

1.2.3. Farmacocinética[14]

Absorción: Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) 1 a 4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 87 % y puede administrarse con o sin alimentos

Distribución: El volumen medio de distribución de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina en pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Biotransformación: cerca del 79 % de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina.

Eliminación: La $t_{1/2}$ terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria (PAVS)

Tabla N° 2. Indicaciones aprobadas en los países de alta vigilancia sanitaria

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
EMA[15]	**Sitagliptina 25,50 y 100 mg tableta** Este medicamento está autorizado para su uso en la Unión Europea, indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: **Como monoterapia:** • En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y para quienes la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia. **Como terapia oral doble en combinación con:** • Metformina cuando la dieta y el ejercicio, no proporcionen un control glucémico adecuado. • Una sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio no proporcionen un control glucémico adecuado. • Un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPARɣ) (por ejemplo, tiazolidindiona) cuando el uso de agonista PPARɣ es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPARɣ solo, no proporcionen un control glucémico adecuado. **Como terapia oral triple combinación con:**

[14] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Sitagliptina comprimidos recubiertos [Internet]. [actualizado Dic 2023, citado 11 Nov 24]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html
[15] European Medicines Agency (EMA). [Internet]. [actualizado 20 Ago 2024, citado 12 Nov 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
	• Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. • Un agonista PPARɣ y metformina cuando el uso de agonista PPARɣ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. Sitagliptina está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.
AEMPS[16] (ESPAÑA)	**Sitagliptina 50, 100 mg comprimido recubierto** Este medicamento está autorizado para su uso en la Unión Europea, indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: **Como monoterapia:** • En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia. **Como terapia oral doble en combinación con:** • metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado. • Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia. • Un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPARɣ) (por ejemplo, tiazolidindiona) cuando el uso de agonista PPARɣ es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPARɣ solo, no proporcionen un control glucémico adecuado. **Como terapia oral triple combinación con:** • Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. • Un agonista PPARɣ y metformina cuando el uso de agonista PPARɣ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. Sitagliptina está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

[16] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica sitagliptina comprimidos recubiertos [Internet]. [actualizado Ene 2021, citado 12 Nov 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
HEALTH CANADA[17]	**Sitagliptina 50, 100 mg comprimido recubierto** **Monoterapia:** • Para uso como complemento de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes **adultos** con diabetes mellitus tipo 2 para quienes la metformina es inapropiada debido a contraindicaciones o intolerancia. **Combinación complementaria en pacientes adultos con DM2, para mejorar el control glicémico en combinación con:** • Metformina • Metformina y una sulfonilurea, • Pioglitazona (sola o con metformina), • Insulina premezclada o de acción prolongada/intermedia (sola o con metformina) *No se ha autorizado una indicación para uso pediátrico
MHRA[18] (REINO UNIDO)	**Sitagliptina 25,50 y 100 mg- tableta recubierta** En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, para mejorar el control glicémico: **Como monoterapia** • En pacientes cuyo control se realiza de forma inadecuada únicamente con dieta y ejercicio y para quienes la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia. **Como terapia oral dual en combinación con** • Metformina cuando la dieta y el ejercicio más metformina por sí solas no proporcionan un control glucémico adecuado. • Una sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio más la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea por sí sola no proporcionan un control glucémico adecuado y cuando la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia. • Un agonista del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPARy) (es decir, una tiazolidinediona) cuando el uso de un agonista de PPARy es apropiado y cuando la dieta y el ejercicio más el agonista de PPARy por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado. **como terapia oral triple en combinación con** • Una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la terapia dual con estos medicamentos no proporcionan un control glucémico adecuado. • Un agonista de PPARy y metformina cuando el uso de un agonista de PPARy es apropiado y cuando la dieta y el ejercicio más la terapia dual con estos medicamentos no proporcionan un control glucémico adecuado. La sitagliptina también está indicada como complemento a la insulina (con o sin metformina) cuando la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina no proporcionan un control glucémico adecuado. .

[17] Canada. Government of Canada. Ficha técnica. Sitagliptin - tablets. [Internet]. [actualizado Set 2022, citado 13 Nov 2024]. Disponible en: https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition

[18] Reino Unido: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Sustancia activa: Sitagliptin hydrochloride. [Internet]. [actualizado Nov 2021, citado 13 Nov 2024]. Disponible en: https://products.mhra.gov.uk/search

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
FDA[19] (EE.UU.)	**Sitagliptina 25,50 y 100 mg tableta recubierta** Está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en **adultos** con diabetes mellitus tipo 2 **Limitaciones de uso** • No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1. • No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis mientras usa Sitagliptina.

Fuente: elaborado a partir de indicaciones autorizadas por las Agencias Reguladoras para Sitagliptina

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)[20]

El medicamento Sitagliptina Tableta recubierto **no** se encuentra incluido en la 23rd Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

1.2.6. Medicamento precalificado por la OMS

El medicamento Sitagliptina 50 mg/100 mg tableta recubierto, no es medicamento precalificado por la OMS[21].

2. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con intolerancia severa a metformina, que no presentan: enfermedad cardiovascular, falla cardiaca o nefropatía diabética establecida; alto riesgo cardiovascular y; medicación añadida a pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con tasa de filtración glomerular-TFG<30, el tratamiento con Sitagliptina 100 mg Tableta ¿es más eficaz y seguro en comparación con las alternativas disponibles en el PNUME?

Tabla N° 3. PICO validado

Formulación PICO:	
Población	Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con intolerancia severa a metformina, que no presentan: enfermedad cardiovascular, falla cardiaca o nefropatía diabética establecida; alto riesgo cardiovascular y; medicación añadida a pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con tasa de filtración glomerular-TFG<30.
Intervención	Sitagliptina
Comparador	Otros antidiabéticos o placebo
Outcome (Desenlace)	Eficacia: • Control glicémico (HbA1c) • Calidad de vida

[19] Food and Drug Administration. sitagliptin): FDA uses. [Internet]. [Actualizado: 28 Dic 2023; citado 13 Nov 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050705

[20] World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines – 23rd List. 2023. [Internet]. [Fecha de consulta: Nov 2024]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf

[21] World Health Organization (WHO). Prequalification of Medical Products. Medicines (Finished Pharmaceutical Products/Biotherapeutic products) – Prequalification [Internet]. Who.int. [citado el 14 Nov de 2024]. Disponible en: https://extranet.who.int/prequal/medicines/prequalified-lists

	Seguridad: • Mortalidad por eventos cardiovasculares • Mortalidad por todas las causas • Eventos adversos serios (hipoglicemia severa) • Morbilidad por eventos cardiovasculares • Morbilidad por nefropatía diabética • Hospitalización por eventos cardiovasculares • Impacto en el peso • Ceto acidosis

Fuente: elaborado con base a la información del proceso de validación de la pregunta clínica.

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[22] y se consideró los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:
- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

3.2. Criterios de inclusión
- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

[22]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios:
Best Practice
UpToDate

Guías de práctica clínica
Se encontraron 5 guías de práctica clínica

Evaluaciones de tecnología sanitaria
No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis
No se ha identificado revisiones sistemáticas y meta-análisis que respondan a la pregunta clínica de interés (PICO).

Estudios comparativos de eficacia y seguridad
Se identificó 2 estudios controlados aleatorizados (seguridad)

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 Sumarios

Best Practice[23]

Para el tratamiento de la DM2 (no embarazada) en pacientes que no tienen alto riesgo de en enfermedades cardiovascular.

Cuando la metformina está contraindicada o no se tolera, recomienda considerar:

Tabla N° 4. Recomendaciones de Best Practice

hemoglobina glicosilada (HbA1c) Por encima del objetivo opciones (no embarazada)	**Tratamiento**
Opciones primarias	**Inhibidor de DPP-4** • Alogliptina (O) • *Linagliptina* (O) • Saxagliptina (O) • Sitagliptina: 100 mg por vía oral una vez al día. O • **Tiazolidinediona** • Pioglitazona O • **Sulfonilurea** • Gliclazida (O)

[23] Best Practice. Type 2 diabetes in adults. [actualizado 16 Set 2024; citado 15 Nov 24]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/

	• Glimepirida O • **Inhibidor de SGLT2** • Canagliflozina (O) • Dapagliflozina (O) • Empagliflozina (O) • Ertugliflozina **MÁS**. Medidas de estilo de vida y reducción del riesgo cardiovascular.
Considerar	Cirugía bariátrica
hemoglobina glicosilada (HbA1C) por encima del umbral acordado en la farmacoterapia inicial o cambios en el riesgo cardiovascular: cambiar a (no embarazada)	**Tratamiento**
Primera línea	Terapia dual: Inhibidor de DPP-4 + una tiazolidinediona: • Alogliptina (O) • Llinagliptina (O) • Saxagliptina (O) • Sitagliptina (O) + Pioglitazona O DPP-4 inhibitor + sulfonllurea: O Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2)* *Inhibidor SGLT2 (canagliflozina o dapagliflozina o empagliflozina) *Si la metformina está contraindicada o no se tolera y la terapia dual con 2 medicamentos orales no ha logrado controlar la HbA1c por debajo del umbral, considere un tratamiento basado en insulina.*
	Considerar: Insulina **Opciones primarias**: Insulina isófana humana (NPH) (O) Insulina detemir (O) Insulina glargina O Insulina isófana humana (NPH) (O) Insulina detemir (O) Insulina glargina + Insulina lispro (O) Insulina aspart (O) Insulina glulisina *Si la terapia triple con metformina y otros dos agentes orales no es efectiva, no se tolera o está contraindicada, se recomienda considerar la terapia triple cambiando un fármaco por un agonista del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1)** en ciertos pacientes* ***Agonistas del receptor GLP-1 (dulaglutida o exenatida o liraglutida o lixisenatida)*
Considerar	Cirugía bariátrica

Fuente: elaborado con base en la información en Best Practice

Las recomendaciones no precisan la calidad de la evidencia, así como la fuerza de recomendación.

UpToDate[24]

Para el tratamiento de la DM2 en adultos, cuando haya contraindicaciones o intolerancia a la metformina, subraya:

En aquellos pacientes que aún no toleran la metformina o tienen contraindicaciones para la misma, elegimos una medicación hipoglucemiante alternativa, guiándonos inicialmente por las comorbilidades del paciente y, en particular, por la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) o enfermedad renal crónica albuminúrica.

El sumario, no precisa el agente hipoglucemiante alternativo, en circunstancias clínicas de contraindicaciones o intolerancia a la metformina. Aunque realiza sugerencias, para la selección de la terapia inicial (en la hiperglucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2), basados en la evidencia de ensayos clínicos y la experiencia clínica en el logro de los objetivos glucémicos y la minimización de los efectos adversos:

Tabla N° 5. Recomendaciones de UpToDate

Intervención	Disminución esperada de A1C con monoterapia (%)	Ventajas	Desventajas
Terapia inicial			
Cambio de estilo de vida para disminuir el peso y aumentar la actividad	1 a 2	Amplios beneficios	Puede ser insuficiente para la mayoría durante el primer año debido a una adherencia limitada, pérdida de peso inadecuada y/o recuperación de peso.
Metformina	1 a 2	Pérdida de peso hasta peso neutro, bajo costo, bajo riesgo de hipoglucemia, generalmente bien tolerado, bien estudiado en combinación con otros agentes.	Efectos secundarios gastrointestinales, contraindicado en caso de insuficiencia renal (TFG <30 ml/min/1,73 m^2) *
Terapia adicional ¶			
Insulina (generalmente con una única inyección diaria de insulina de acción intermedia o prolongada inicialmente)	1,5 a 3,5	Sin límite de dosis, de rápida eficacia, perfil lipídico mejorado	Hipoglucemia, puede requerir más de 1 inyección diaria, requiere monitoreo de glucosa en el hogar, aumento de peso, los análogos son costosos
Agonista dual de los receptores GLP-1 y GIP	2 a 2,5	Pérdida de peso	Requiere inyección, frecuentes efectos secundarios gastrointestinales, muy costoso

[24] UPTODATE. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. [Internet]. [actualizado Set 2024; citado 15 Nov 24]. Disponible en: https://www.uptodate.com/

Intervención	Disminución esperada de A1C con monoterapia (%)	Ventajas	Desventajas
(inyecciones una vez por semana)			
Agonista del receptor GLP-1 (oral o inyecciones diarias o semanales)	0,5 a 2	Pérdida de peso, reducción de eventos cardiovasculares adversos mayores (liraglutida, semaglutida subcutánea, dulaglutida) en pacientes con ECV establecida y con alto riesgo de ECV	La mayoría de los agentes requieren inyección, tienen frecuentes efectos secundarios gastrointestinales y son muy costosos.
Inhibidor de SGLT2	0,5 a 0,7	Pérdida de peso, reducción de la presión arterial sistólica, reducción de la insuficiencia cardíaca y de la mortalidad cardiovascular, mejora de los resultados renales en pacientes con nefropatía	Infección genital micótica, CAD; los inhibidores de SGLT2 también se han asociado con infecciones del tracto urinario, fracturas óseas y amputaciones de miembros inferiores.
Sulfonilurea (se prefieren agentes de acción más corta)	1 a 2	Rápidamente eficaz	Hipoglucemia (**especialmente con gliburida/glibenclamida o clorpropamida**), aumento de peso
Glinida	0,5 a 1,5 Δ	Rápidamente eficaz	Hipoglucemia, aumento de peso, puede requerir dosis 3 veces al día.
Pioglitazona	0,5 a 1,4	Perfil lipídico mejorado, posible disminución de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular	Retención de líquidos, IC, aumento de peso, fracturas óseas y cáncer de vejiga; efectos secundarios minimizados en dosis de 15 a 30 mg
Inhibidor de DPP-4	0,5 a 0,8	Peso neutro	Posible aumento del riesgo de IC con saxagliptina.
Inhibidor de la alfa-glucosidasa	0,5 a 0,8	Peso neutro	Los efectos secundarios gastrointestinales frecuentes limitan el uso, dosis de 3 veces al día.

A1C: hemoglobina glucosilada; ECV: enfermedad cardiovascular; CAD: cetoacidosis diabética; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; GI: gastrointestinal; GIP: polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa; GLP-1: péptido similar al glucagón 1; IC: insuficiencia cardíaca; IM: infarto de miocardio; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa 2.
* El inicio está contraindicado con eGFR <30 mL/min/1,73 m^2 y no se recomienda con eGFR de 30 a 45 mL/min/1,73 m^2 .
¶ El orden en que se enumeran las terapias adicionales no indica un orden de selección preferido. La elección de la terapia adicional debe basarse en los criterios analizados en los temas de UpToDate sobre el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus.
Δ La repaglinida es más eficaz para reducir la A1C que la nateglinida.

Fuente: elaborado con base en la información en UpToDate

4.2 Guías de Práctica Clínica

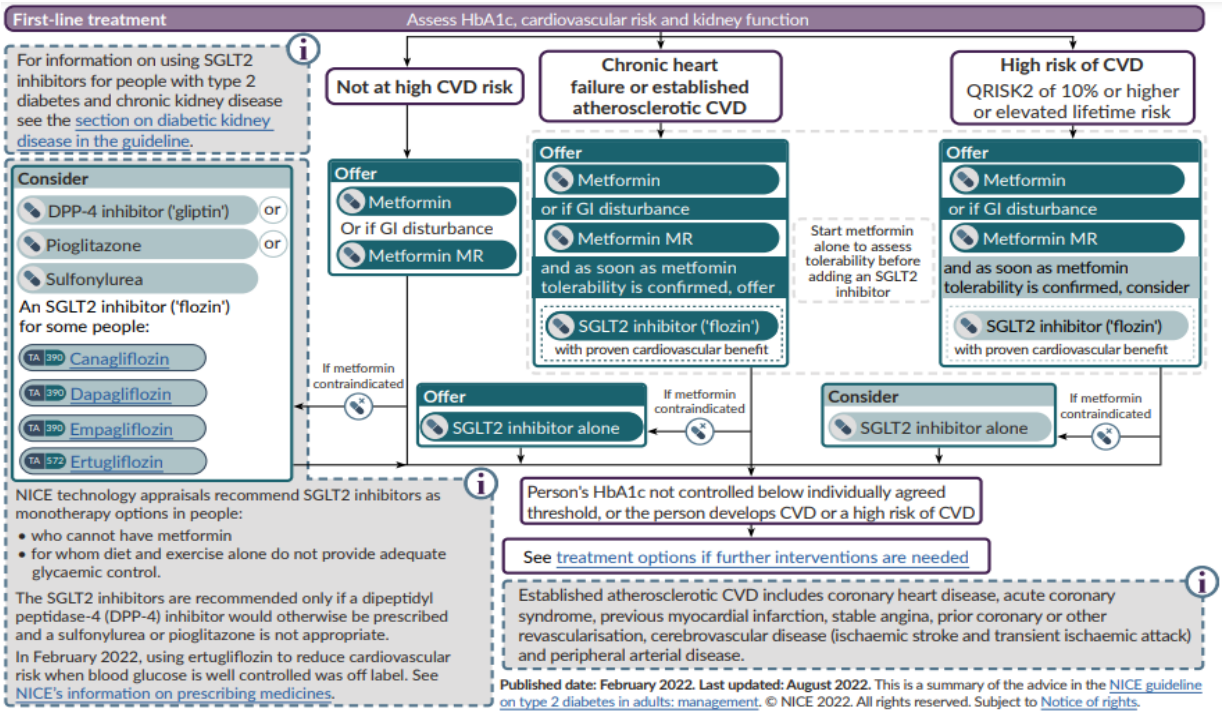
NICE (2022)[25]

Para el tratamiento farmacológico de primera línea en adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no se tolera y no se encuentran en ninguno de los grupos (enfermedades cardiovasculares, alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica), considerar:

Tabla N° 6. Recomendaciones de NICE

Recomendación	Fuerza de recomendación
– Un inhibidor de DPP-4 O – Pioglitazona O – Una sulfonilurea O – Un inhibidor de SGLT2* Los inhibidores de SGLT2 se recomiendan solo si un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y una sulfonilurea o pioglitazona no es apropiada. *Antes de comenzar con un inhibidor de SGLT2, verifique si la persona puede tener un mayor riesgo de cetoacidosis diabética (CAD), por ejemplo, si: – Han tenido un episodio anterior de CAD – No están bien con enfermedades intercurrentes – Están siguiendo una dieta muy baja en carbohidratos o cetogénica.	No precisa
DPP-4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, SGLT2: Inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2.	

Fuente: elaborado con base en la información en NICE.



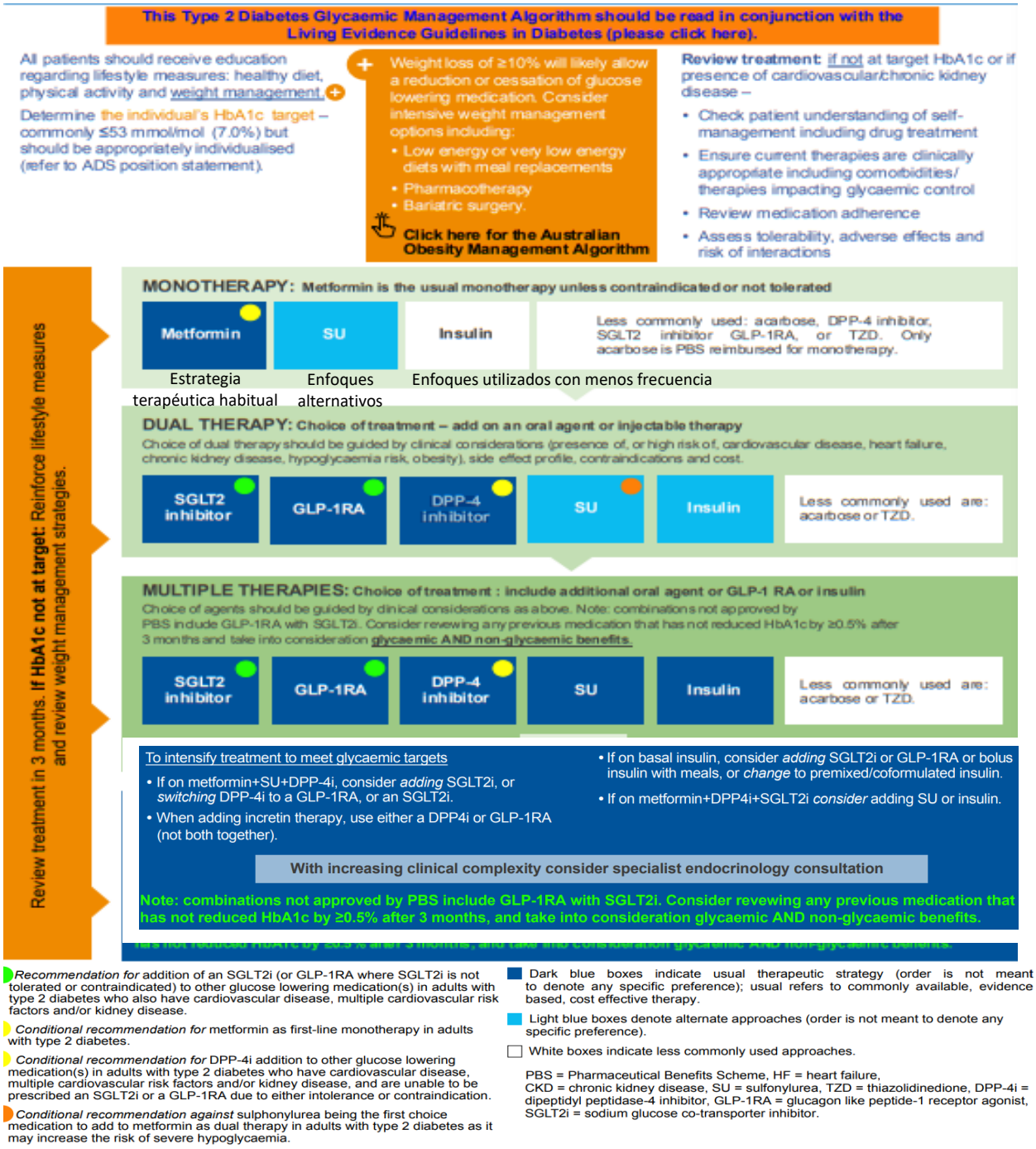
***Fuente*:** NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]

[25] NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28] Published: 02 December 2015. Última actualización: 29 junio 2022. Disponible: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#first-line-drug-treatment

Australia (2022)[26]

El Real Colegio Australiano de Médicos Generales, en el Manual para la práctica general y manejo de la diabetes tipo 2, recomienda:

Algoritmo australiano para el tratamiento de la diabetes tipo 2



***Fuente*:** The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020.

[26] The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020. [Internet]. [actualizado Ago 2022, citado 15 Nov 2024]. Disponible en: https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx

Singapur (2022)[27]

En las Guías tecnológicas de Agencia para la Eficacia de la Atención (ACE del inglés Agency for Care Effectiveness), El Comité Asesor de Medicamentos del Ministerio de Salud ha recomendado:

Recomendaciones de orientación

El Comité Asesor de Medicamentos del Ministerio de Salud ha recomendado:

- Comprimidos de sitagliptina de 25 mg, 50 mg y 100 mg

de acuerdo con sus indicaciones registradas para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en vista de la propuesta de precio aceptable del fabricante.

Estado de subvención

Se recomienda la inclusión de comprimidos de sitagliptina de 25 mg, 50 mg y 100 mg en la Lista estándar de medicamentos (SDL) del Ministerio de Salud para las indicaciones mencionadas anteriormente.

El subsidio de la SDL **no** se aplica a productos combinados que contengan sitagliptina u otros inhibidores de la DPP-4.

Fuente: Ministry of Health - Singapore. Healthcare Professionals. ACE Technology Guidances: Sitagliptin for treating type 2 diabetes mellitus.

Se subraya que, la recomendación del Comité Asesor de Medicamentos del Ministerio de Salud en Singapur, no precisa si el uso de Sitagliptina obedece en casos intolerancia o contraindicación a Metformina.

OMS (2020)[28]

La Organización Mundial de la Salud y la Federación internacional de Diabetes (FID), en sus orientaciones sobre diagnóstico, clasificación y tratamiento de la diabetes tipo 2, sostiene:

Tabla N° 7. Recomendaciones de la OMS y FID

CONDICIÓN CLÍNICA	MANEJO TERAPÉUTICO
Tratamiento inicial recomendado para personas que no consiguen el control glucémico deseado con dieta y actividad física. Aumentar la dosis gradualmente según protocolo de diabetes	• Metformina • Se puede utilizar una sulfonilurea de segunda generación (preferiblemente **gliclazida**) como tratamiento inicial (de primera línea) cuando la metformina está contraindicada o no se tolera. * Las sulfonilureas pueden causar aumento de peso o hipoglucemia. *No se ha demostrado que otros agentes farmacológicos sean superiores a la metformina o la sulfonilurea para el control de la glucemia y los resultados a largo plazo como tratamiento inicial.

[27] Ministry Of Health- Singapore. Healthcare Professionals. ACE Technology Guidances: Sitagliptin for treating type 2 diabetes mellitus. [Internet]. [actualizado Jul 2022, citado Nov 2024]. Disponible en: https://www.ace-hta.gov.sg/healthcare-professionals/ace-technology-guidances/details/sitagliptin-for-treating-type-2-diabetes-mellitus

[28] Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). Geneva]: World Health Organization; 2020 (WHO/UCN/NCD/20.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331710/WHO-UCN-NCD-20.1-eng.pdf?sequence=1

Intensificación del tratamiento cuando la metformina sola no consigue controlar la glucemia:	• Añadir una sulfonilurea de segunda generación (preferiblemente gliclazida) a la metformina en pacientes con glucemia no controlada adecuadamente con metformina, junto con dieta y actividad física. • En pacientes hiperglucémicos con síntomas, administrar una sulfonilurea o derivar a insulina tratamiento • La hipoglucemia es un posible efecto secundario de las sulfonilureas, más frecuente con glibenclamida que con gliclazida.
intensificación del tratamiento cuando la metformina y las sulfonilureas no consiguen controlar la glucemia:	• Derivar para tratamiento con insulina o añadir insulina humana1 a la medicación oral. Si la insulina no es adecuada2, se puede agregar un inhibidor de DPP-4, un inhibidor de SGLT-2 o una tiazolidinediona (TZD), pero no se recomiendan para uso rutinario debido a su alto costo y, con excepción de los inhibidores de SGLT-2, su beneficio incierto

Fuente: elaborado con base en la información en Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D).

Canadá (2018)[29]

El Comité de expertos en directrices de práctica clínica de Diabetes Canadá, para el tratamiento farmacológico de la glucemia en la diabetes tipo 2 en adultos. Si la metformina está contraindicada, recomienda elegir un segundo agente en función de las características individuales del paciente y el perfil de eficacia y seguridad de otros agentes (ver Tabla 8)

Tabla 8. Agentes antihiperglucémicos para uso en diabetes tipo 2

Clase y mecanismo de acción	Droga	Reducción de A1C*	Hipoglucemia	Peso	Efecto sobre los resultados primarios de ECV	Otras consideraciones terapéuticas
Primera línea						
Biguanida: Mejora la sensibilidad a la insulina en el hígado y los tejidos periféricos mediante la activación de la proteína quinasa activada por AMP.	Metformina Metformina de liberación prolongada	Aprox. 1,0†	Riesgo insignificante como monoterapia	Neutral	Reducción del infarto de miocardio en personas con sobrepeso	• Efectos secundarios gastrointestinales • Deficiencia de vitamina B12 • Contraindicado si CrCl/eGFR <30 mL/min o insuficiencia hepática • Precaución si CrCl/eGFR 30 a 60 mL/min
Segunda línea						
Incretina: Aumenta la liberación de insulina dependiente de la glucosa, retarda el vaciamiento gástrico, inhibe la liberación de glucagón.	**Inhibidores de la DPP-4** Alogliptina Linagliptina Saxagliptina Sitagliptina	0,5 a 0,7	Riesgo insignificante como monoterapia	Neutral	Neutro (para alogliptina, saxagliptina y sitagliptina)	• Casos raros de pancreatitis • Casos raros de dolor articular intenso • Precaución con saxagliptina en participantes con insuficiencia cardíaca
	Agonistas del receptor GLP-1 ** Exenatida	1.0	Riesgo insignificante como monoterapia	Pérdida de 1,6 a 3 kg	Reducción de MACE‡y muerte CV en participantes con ECV	• Inyección subcutánea • Náuseas, vómitos, diarrea • Menor reducción de la A1C con agentes de acción corta que con

[29] Canadian Journal of Diabetes. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice. Guidelines for the Prevention and Managment of Diabetes in Canada. [Internet]. [actualizado Abr 2018, citado Nov 2024]. Disponible en: https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671(17)30845-6/fulltext#t0010

Clase y mecanismo de acción	Droga	Reducción de A1C*	Hipoglucemia	Peso	Efecto sobre los resultados primarios de ECV	Otras consideraciones terapéuticas
	de acción corta Lixisenatida Dulaglutida *de acción prolongada* Exenatida de liberación prolongada Liraglutida				clínica (para liraglutida) Neutral (para exenatida ER, lixisenatida)	agentes de acción prolongada • Casos raros de enfermedad biliar aguda • Progresión reducida de la nefropatía con liraglutida • Contraindicado en caso de antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2
Inhibidores de SGLT-2: inhiben la proteína transportadora de SGLT-2 para evitar la reabsorción de glucosa por el riñón.	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina	0,4 a 0,7	Riesgo insignificante como monoterapia	Pérdida de 2 a 3 kg	Reducción de MACE‡(empagliflozina y canagliflozina) y muerte CV (empagliflozina) en participantes con ECV clínica	• Reducción de la progresión de la nefropatía y reducción de la insuficiencia cardíaca en participantes con ECV clínica con empagliflozina y canagliflozina • Infecciones micóticas genitales • Infecciones del tracto urinario • Hipotensión • Pequeño aumento del colesterol LDL • Casos raros de cetoacidosis diabética (que puede ocurrir sin hiperglucemia) • Mayor riesgo de fracturas con canagliflozina Mayor riesgo de amputación de extremidades inferiores con canagliflozina (evitar si hay amputación previa) • No se debe utilizar dapagliflozina en caso de cáncer de vejiga • Informes de lesión renal aguda con canagliflozina y dapagliflozina • Contraindicado si CrCl/eGFR <45 ml/min (canagliflozina, empagliflozina) o <60 ml/min (dapagliflozina) • Precaución con disfunción renal, diuréticos de asa, ancianos • Se debe suspender el tratamiento antes de una cirugía mayor o en caso de enfermedad o infección graves

Clase y mecanismo de acción	Droga	Reducción de A1C*	Hipoglucemia	Peso	Efecto sobre los resultados primarios de ECV	Otras consideraciones terapéuticas
Inhibidor de la alfa-glucosidasa: Inhibe la α-amilasa pancreática y la α-glucosidasa intestinal.	Acarbosa	0,7 a 0,8§	Riesgo insignificante como monoterapia	Neutral	—	• Los efectos secundarios gastrointestinales son comunes • Requiere una dosis de 3 veces al día
Insulina: **A**ctiva los receptores de insulina para regular el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.	**Insulinas en bolo (prandiales)** *Análogos de acción rápida* Aspart Aspart (acción más rápida) Glulisina Lispro U-100 Lispro U-200 **Insulinas basales** regulares *de acción corta* NPH *de acción intermedia Análogos de acción prolongada* Degludec U-100 Degludec U-200 Detemir Glargina U-100 Glargina U-100 (biosimilar) Glargina U-300 **Insulinas premezcladas** Insulina regular-NPH premezclada Insulina aspart bifásica Suspensión de lispro/lispro protamina.	0,9 a 1,2 o más	Riesgo significativo	Ganancia de 4 a 5 kg Ganancia de 0 a 0,4 kg solo con análogo de acción prolongada	Neutro (para glargina y degludec)	• Potencialmente la mayor reducción de A1C y sin dosis máxima • Numerosas formulaciones y sistemas de administración, lo que permite flexibilidad en el régimen
Secretagogo de insulina: **A**ctiva el receptor de sulfonilurea en la célula β para estimular la secreción de insulina endógena.	**Sulfonilureas** Gliclazida Gliclazida de liberación modificada	0,7 a 1,3	Riesgo mínimo/ moderado	Aumento de 1,5 a 2,5 kg	—	• Se prefiere la gliclazida a la gliburida debido al menor riesgo de hipoglucemia, eventos cardiovasculares y mortalidad • Respuesta relativamente rápida de reducción de la glucemia • La glucemia posprandial se reduce especialmente con meglitinidas
	Glimepirida		Riesgo moderado			
	Gliburida		Riesgo moderado			
	(nota: la clorpropamida y la					

Clase y mecanismo de acción	Droga	Reducción de A1C*	Hipoglucemia	Peso	Efecto sobre los resultados primarios de ECV	Otras consideraciones terapéuticas
	tolbutamida todavía están disponibles en Canadá, pero rara vez se utilizan)					• Las meglitinidas requieren una dosificación 3 veces al día • La repaglinida está contraindicada cuando se administra conjuntamente con clopidogrel o con gemfibrozilo
	Meglitinidas Repaglinida	0,7 a 1,1	Riesgo mínimo/moderado	Aumento de 0,7 a 1,8 kg	—	
Tiazolidinediona (TZD): Mejora la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y el hígado mediante la activación de los receptores gamma activados por el proliferador de peroxisomas.	Pioglitazona Rosiglitazona	0,8 a 0,9	Riesgo insignificante como monoterapia	Aumento de 2,5 a 5 kg	Neutro (para pioglitazona)	• Leve aumento del colesterol HDL • Puede inducir edema y/o insuficiencia cardíaca congestiva•Rara aparición de edema macular • Mayor incidencia de fracturas • No se debe utilizar pioglitazona en casos de cáncer de vejiga • Controversia sobre el riesgo de infarto de miocardio con rosiglitazona
Agente adelgazante: Inhibe la lipasa.	Orlistat	0,2 a 0,4	Riesgo insignificante como monoterapia	Pérdida de 3 a 4 kg	—	• Favorece la pérdida de peso • Puede causar diarrea y otros efectos secundarios gastrointestinales • Requiere una dosis de 3 veces al día

A1C, hemoglobina glucosilada; **BG**, glucosa en sangre; **CrCl**, aclaramiento de creatinina; **CV**, cardiovascular; **ECV**, enfermedad cardiovascular; **eGFR**, tasa de filtración glomerular estimada; **GI**, gastrointestinal; **HDL-C**, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; **LDL-C**, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; **IM**, infarto de miocardio.
** Semaglutida recibió la aprobación de Salud Canadá después de que estas directrices se publicaron.
† Reducción de A1C frente a placebo.
‡ MACE, evento cardiovascular adverso mayor.
§ Basado en datos de 2 ensayos en <100 pacientes**.**
Fuente: elaborado con base en la información en Canadian Journal of Diabetes (Diabetes Canada 2018 Clinical Practice).

La Guías Práctica Clínica (GPC) de la NICE (Reino Unido) recomienda el uso de inhibidores de DPP-4 (Sitagliptina), sulfonilureas, inhibidores SGLT2 para el tratamiento farmacológico de primera línea en adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no se tolera y no se encuentran en ninguno de los grupos (enfermedades cardiovasculares, alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica). La GPC Australia recomienda el uso sulfonilureas para el tratamiento farmacológico en adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no se tolera y no se encuentran en ninguno de los grupos (enfermedades cardiovasculares, alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica; aunque también recomiendan como estrategias terapéuticas con menos frecuencia el uso de insulina, inhibidores de DPP-4, SGLT2, inhibidores GLP-1RA o TZD.

Por su lado, la GPC de Canadá recomienda el uso de inhibidores de la DPP-4, agonistas del receptor GLP-1, insulinas, sulfonilureas, pioglitazona para el tratamiento farmacológico en

adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no se tolera; aunque, no precisa si los pacientes deben o no estar en los grupos de enfermedades cardiovasculares, alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica.

Finalmente, El Comité Asesor de Medicamentos del Ministerio de Salud de Singapur recomienda el uso de Sitagliptina (en diferentes concentraciones) para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2; Sin embargo, no precisa las condiciones clínicas, con respecto a enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales que deben cumplir los pacientes, para el uso de Sitagliptina.

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que responda a la pregunta clínica de interés.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

No se ha identificado evidencia comparativa disponible en eficacia/efectividad que responda a la pregunta clínica de interés (PICO).

6.2 Ensayos Clínicos Controlados u otros estudios

No se ha identificado evidencia comparativa disponible en eficacia/efectividad que responda a la pregunta clínica de interés (PICO).

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones Sistemáticas

No se ha identificado evidencia comparativa disponible en seguridad que responda a la pregunta clínica de interés (PICO).

7.2 Ensayos Clínicos Controlados u otros estudios

Aravind SR et al (2012)[30]. Realizaron un estudio pragmático aleatorizado abierto**,** multicéntrico; a fin de comparar la incidencia de hipoglucemia sintomática entre sitagliptina y sulfonilurea en pacientes con diabetes tipo 2. La medida de resultado principal fue la incidencia general de hipoglucemia sintomática (desmayos, dolor de cabeza, confusión, ansiedad, sudoración, temblor, palpitaciones, náuseas y palidez).

Los pacientes elegibles eran diabéticos tipo 2 que tenían al menos 18 años de edad y fueron tratados con una dosis estable de sulfonilurea (glimepirida, gliclazida [liberación inmediata o modificada] o glibenclamida) con o sin metformina durante al menos tres meses y tenían una HbA1c del 10 % en la visita de selección.

[30] Aravind SR, Ismail SB, Balamurugan R, Gupta JB, Wadhwa T, Loh SM, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study. Curr Med Res Opin [Internet]. 2012;28(8):1289–96. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2012.707119

Se excluyó a los pacientes que tenían diabetes tipo 1 o diabetes gestacional, estaban embarazadas o en periodo de lactancia, recibían tratamiento con agentes antihiperglucémicos distintos de una sulfonilurea con o sin metformina, tenían antecedentes de hipoglucemia grave, tenían hipersensibilidad o contraindicaciones al tratamiento con inhibidores de la DPP-4, tenían una creatinina sérica de 1,5 mg/dl (hombres) o 1,4 mg/dl (mujeres), tendrían dificultades para completar los formularios del estudio o estaban participando actualmente en otro estudio de intervención.

Los pacientes fueron reclutados por centros clínicos de la India y Malasia (El estudio de Malasia se llevó a cabo del 28 de junio al 10 de octubre de 2010 y el estudio de la India se llevó a cabo del 27 de junio al 21 de septiembre de 2011)

En el estudio, los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para cambiar a sitagliptina 100 mg una vez al día (con o sin metformina) o para continuar con su tratamiento actual con sulfonilurea (con o sin metformina). Se investigó en 25 sitios clínicos asignaron al azar a 848 pacientes (n = 421 para sitagliptina y 427 para sulfonilurea [sub grupos: 276 para glimepirida, 96 en glibenclamida y 55 en gliclazida])

Los pacientes de la India representaron el 88% de la población de población tratada (APaT). En general, el 47% fueron hombres, con una edad media de 51 años y la HbA1c media del 8,0%. De la población APaT (848), el 63% de todos los pacientes estaban con glimepirida, 24% con glibenclamida y 13% con gliclazida (Tabla 9).

Tabla 9. Características basales de los pacientes aleatorizados que completaron al menos una tarjeta de diario diaria durante el Ramadán (población APaT)

	Sitagliptina (n = 421)	Sulfonilurea (n = 427)
Pacientes por país		
India, n (%)	368 (87)	375 (88)
Malasia, n (%)	53 (13)	52 (12)
Características		
Edad al inicio, años (mín., máx.)	51,4 9,9 (26, 80)	50,7 10,0 (23, 78)
Masculino, n (%)	208 (49)	194 (45)
Índice de masa corporal, kg/m2	27,4 6,0	27,5 4,7
HbA1c, %	8,0 1,1	7.9 1.2
Glucemia en ayunas, mg/dl	150 60	147 46
Duración de la diabetes, años*	3,0	3.0
Terapia concomitante con metformina, n (%)	357 (85)	368 (86)
Presión arterial sistólica, mmHg	129 13 81	129 14
Presión arterial diastólica, mmHg	8 187	80 8
Colesterol total, mg/dl	40 110 35	180 38
Colesterol LDL, mg/dl	43 10 149	106 33
Colesterol HDL, mg/dl	0,94 0,21	43 12
Triglicéridos, mg/dl*		142
Creatinina sérica, mg/dl		0,96 0,48
Complicaciones y comorbilidades relacionadas con la diabetes y enfermedades cardiovasculares		
Neuropatía, n (%) 27 (6)		28 (7)
Retinopatía, n (%) 9 (2)		8 (2)
Nefropatía, n (%) 4 (1)		6 (1)
Enfermedad de la arteria coronaria, n (%) 5 (1)		14 (3)
Enfermedad arterial periférica, n (%) 0 (0,0)		0 (0.0)
Enfermedad cerebrovascular, n (%) 2 (1)		2 (1)
Hipertensión 161 (38)		173 (41)
Dislipidemia 135 (32)		141 (33)

Fuente: Aravind SR, Ismail SB, Balamurugan R, Gupta JB, Wadhwa T, Loh SM, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study. Curr Med Res Opin.

Hipoglucemia sintomática

En la población tratada (APaT), una proporción menor de pacientes tratados con sitagliptina informaron al menos un evento hipoglucémico sintomático en comparación con los tratados con una sulfonilurea (3,8% frente a 7,3%; Tabla 10).
El riesgo de, la hipoglucemia sintomática fue significativamente menor con sitagliptina en relación con el tratamiento con sulfonilurea (Riesgo relativo de Mantel Haenszel [IC del 95 %] 0,52 [0,29, 0,94]; p= 0,028)

En total, 85 eventos hipoglucémicos sintomáticos fueron reportados por pacientes tratados (APaT), con 22 eventos en 16 pacientes en el grupo de sitagliptina grupo y 63 eventos en 31 pacientes en el grupo de sulfonilurea.
Proporción de pacientes con hipoglucemia sintomática confirmada con un valor de glucosa en sangre correspondiente 70 mg/dl fue 2,1 % (n/n = 9/421) en el grupo de sitagliptina y 5,4% (23/427) en el grupo de sulfonilurea.

Entre los pacientes aleatorizados para permanecer con el tratamiento con sulfonilureas, la proporción de pacientes que informaron al menos un evento hipoglucémico sintomático fue del 9,1% (n/n = 25/276) en la glimepirida, del 5,2% (5/96) en la glibenclamida y **1,8% (1/55) en la gliclazida**

Tabla 10. Incidencia de **hipoglucemia sintomática** (población APaT)

n/n (%) of patients experiencing events	Sitagliptin	Sulfonylurea	Risk ratio (95% CI)
Overall	16/421 (3.8)	31/427 (7.3)	0.52 (0.29, 0.94)*
India	15/368 (4.1)	29/375 (7.7)	–
Malaysia	1/53 (1.9)	2/52 (3.8)	–

n/n = número de pacientes con al menos un episodio de síntomas, hipoglucemia/número de pacientes en el grupo específico.
– = no calculado
*p = 0,028
Fuente: Aravind SR, Ismail SB, Balamurugan R, Gupta JB, Wadhwa T, Loh SM, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study. Curr Med Res Opin.

Respecto a la proporción total (completó el estudio y se incluyó en el análisis primario) de sintomáticos o asintomáticos los eventos hipoglucémicos fueron del 4,8% en el grupo de sitagliptina y 9,6% en el grupo de sulfonilureas (Tabla 11). El riesgo de hipoglucemia sintomática o asintomática fue significativamente menor con sitagliptina en relación con el tratamiento con sulfonilurea (riesgo relativo de Mantel-Haenszel [IC del 95 %] ¼ 0,49 [0,29, 0,83]; p ¼ 0,006)

Tabla 11. Proporción de pacientes que informaron hipoglucemia por tipo de evento (población APaT)

n (%) de pacientes que experimentaron:	Sitagliptina (n = 421)	Sulfonilurea (n = 427)	Relación de riesgo (IC del 95%)
Eventos hipoglucémicos sintomáticos o asintomáticos	20 (4,8)	41 (9,6)	0,49 (0,29, 0,83)*
Cualquier evento hipoglucémico que requiera asistencia no médica.	1 (0,2)	7 (1,6)	–
Cualquier evento hipoglucémico que requiera asistencia médica.	0	0	–

Tipos de eventos de hipoglucemia definidos en Métodos.
– = no calculado.
*p=0,006.
Fuente: Aravind SR, Ismail SB, Balamurugan R, Gupta JB, Wadhwa T, Loh SM, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study. Curr Med Res Opin.

El presente estudio no tuvo la potencia adecuada para comparar la incidencia de hipoglucemia para cada tipo de sulfonilurea en relación con la sitagliptina. Sin embargo, hubo diferencias notables en los tamaños de muestra y los eventos hipoglucémicos informados entre las sulfonilureas. **La mayoría de los pacientes fueron tratados con glimepirida (65%)** en relación **con glibenclamida (22%)** y **gliclazida (13%).** Los pacientes tratados con glimepirida o glibenclamida informaron una mayor incidencia de hipoglucemia sintomática en comparación con los pacientes tratados con sitagliptina. **La incidencia de hipoglucemia fue baja y similar entre sitagliptina y gliclazida en el presente estudio**.

Fortalezas y limitaciones

El estudio utilizó un diseño aleatorio, pragmático con un gran tamaño de muestra. De los 848 pacientes aleatorizados, más del 97% completó el estudio y se incluyó en el análisis primario. Sin embargo, el estudio no fue ciego después de la aleatorización y los médicos y los pacientes pueden haber cambiado su comportamiento en función de la asignación aleatoria del tratamiento, dado que el objetivo del estudio era evaluar la incidencia de hipoglucemia. No se requirieron mediciones de glucosa en sangre para confirmar los episodios de hipoglucemia. La falta de una medición confirmatoria de la glucosa puede haber sobrestimado la incidencia de la hipoglucemia. Alternativamente, la hipoglucemia también puede haber sido subestimada debido a que los pacientes con estados más avanzados de la enfermedad no la reconocían.

El estudio, sugiere que en paciente con diabetes tipo 2, el tratamiento con un régimen basado en sitagliptina disminuye el riesgo de hipoglucemia en comparación con un régimen basado en sulfonilurea. **Asimismo, la incidencia de hipoglucemia fue menor con gliclazida en relación con los otros agentes de sulfonilurea y similar a la observada con sitagliptina.**

Al Sifri A. et al (2010)[31], realizaron un ensayo controlado aleatorizado prospectivo multicéntrico, a fin de comparar la incidencia de hipoglucemia sintomática en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con sitagliptina o una sulfonilurea.

Los pacientes elegibles fueron aquellos con diabetes tipo 2 (edad ≥ 18 años) que fueron tratados con una dosis estable de sulfonilurea [glimepirida, gliclazida (liberación inmediata o modificada) o glibenclamida] con o sin metformina durante al menos los últimos 3 meses antes de la inscripción en el estudio, y tenían una HbA1c ≤ 10% en la visita de selección. Los pacientes fueron excluidos si fueron tratados con agentes antihiperglucémicos distintos de una sulfonilurea con o sin metformina, tenían antecedentes de hipoglucemia grave o tenían contraindicaciones para el tratamiento con inhibidores de DPP-4. Los pacientes fueron reclutados en centros clínicos de Egipto, Israel, Jordania, Líbano, Arabia Saudita y los Emiratos Árabes Unidos. El estudio se llevó a cabo del 17 de junio de 2010 al 19 de noviembre de 2010.

[31] Al Sifri S, Basiounny A, Echtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. Int J Clin Pract [Internet]. 2011;65(11):1132–40. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02797.x

En este estudio abierto, los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para cambiar a sitagliptina 100 mg una vez al día o para permanecer con su sulfonilurea previa al estudio (con o sin metformina). Después de la aleatorización, los pacientes y los investigadores no fueron cegados al tratamiento, y el estudio procedió en condiciones de la vida real sin ninguna intervención adicional obligatoria del protocolo.

Medidas de los resultados, la valoración principal fue la incidencia general de hipoglucemia sintomática (incluyeron cualquier evento asociado con síntomas clínicos: desmayos, mareos, dolor de cabeza, confusión, ansiedad, sudoración, temblor, palpitaciones, náuseas, palidez y cambios de comportamiento). El criterio de valoración secundario fue la incidencia de eventos hipoglucémicos sintomáticos o asintomáticos.

Los eventos hipoglucémicos se categorizaron además como: eventos sintomáticos confirmados con un valor de glucemia correspondiente ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) o < 50 mg/dl (2,8 mmol/l), y la hipoglucemia grave se definió como eventos que causaron pérdida de conciencia, convulsiones, coma o lesión física. Además, también se evaluaron los eventos hipoglucémicos que requirieron asistencia, ya sea no médica (por ejemplo, un familiar o amigo) o médica (por ejemplo, visitas al consultorio médico o a la sala de emergencias u hospitalización).

Los investigadores de 43 centros clínicos en seis países examinaron a 1021 pacientes (población APaT), de los cuales fueron asignados aleatoriamente al tratamiento (n = 507 para sitagliptina y n = 514 para sulfonilurea).

Para la población APaT, las características iniciales fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento (Tabla 12). En general, el 51% de los pacientes eran hombres, la edad media era de 55 años y la HbA 1c media era del 7,5% al inicio (Tabla 1). Los pacientes habían estado en tratamiento con sulfonilurea durante una mediana de 4 años

Para aquellos que fueron aleatorizados para permanecer en su sulfonilurea previa al estudio, el 35% fueron tratados con glibenclamida, el 35% con glimepirida y el **30% con gliclazida** (Tabla 13).

Tabla 12. Características basales de los pacientes asignados al azar

	Sitagliptina (n = 507)	**Sulfonilurea (n = 514)**
País		
Egipto, *n* (%)	62 (12.2)	59 (11,5)
Israel, *n* (%)	117 (23.1)	122 (23.7)
Jordania, *n* (%)	45 (8,9)	42 (8.2)
Líbano, *n* (%)	81 (16.0)	85 (16,5)
Arabia Saudita, *n* (%)	192 (37,9)	196 (38.1)
Emiratos Árabes Unidos, *n* (%)	10 (2.0)	10 (1.9)
Características del paciente		
Edad al inicio, años (rango)	55 ± 11 (24, 94)	55 ± 10 (23, 87)
Género masculino, *n* (%)	269 (53)	255 (50)

	Sitagliptina (n = 507)	Sulfonilurea (n = 514)
IMC, kg/ m^2	30,5 ± 5,7	30,5 ± 5,6
HbA1c , %	7,5 ± 1,3	7,6 ± 1,2
Glucemia en ayunas, mg/dl	150 ± 52	153 ± 50
Duración de la diabetes, años *	5.0	6.0
Presión arterial sistólica, mmHg	130 ± 13	129 ± 14
Presión arterial diastólica, mmHg	78 ± 8	77 ± 8
Colesterol total, mg/dl	179 ± 42	185 ± 43
Colesterol LDL, mg/dl	106 ± 35	110 ± 36
Colesterol HDL, mg/dl	42 ± 11	44 ± 18
Triglicéridos, mg/dl *	148	150
Creatinina sérica, mg/dl	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,4
Complicaciones y comorbilidades relacionadas con la diabetes y enfermedades cardiovasculares		
Neuropatía, *n* (%)	109 (22)	109 (21)
Retinopatía, *n* (%)	50 (10)	45 (9)
Nefropatía, *n* (%)	41 (8)	32 (6)
Enfermedad de la arteria coronaria, *n* (%)	45 (9)	33 (7)
Enfermedad arterial periférica, *n* (%)	7 (1)	5 (1)
Enfermedades cerebrovasculares, *n* (%)	8 (2)	3 (1)
Hipertensión	214 (42)	221 (43)
Dislipidemia	316 (62)	317 (62)

*Mediana. Los datos se expresan como frecuencia, *n* (%) o media ± DE a menos que se indique lo contrario. Para convertir la glucemia en ayunas de mg/dl a mmol/l, multiplique por 0,0555. Para convertir los valores de colesterol de mg/dl a mmol/l, multiplique por 0,0259. Para convertir los triglicéridos de mg/dl a mmol/l, multiplique por 0,0113. Para convertir la creatinina sérica de mg/dl a µmol/l, multiplique por 88,4. EAU, Emiratos Árabes Unidos; IMC, índice de masa corporal; MET, metformina.

Fuente: Al Sifri S, Basiounny A, Echtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. Int J Clin Pract

Tabla 13. Uso de sulfonilurea (SU), 3 meses ante antes de la aleatorización, al grupo de tratamiento

	Sitagliptina (n = 507)	Sulfonilurea (n = 514)
Glibenclamida	158 (31)	181 (35)
Glimepirida	189 (37)	178 (35)
Gliclazida	159 (32)	152 (30)
Monoterapia, *n* (%)	41 (8)	41 (8)
Doble: SU + MET, *n* (%)	465 (92)	471 (92)

	Sitagliptina (n = 507)	Sulfonilurea (n = 514)
Duración de la terapia con SU * , años	4.0	4.0
Experimentó hipoglucemia en los 3 meses previos al Ramadán	81 (16)	76 (15)

Mediana. Los datos se expresan como frecuencia, *n* (%) a menos que se indique lo contrario.
Fuente: Al Sifri S, Basiounny A, Echtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. Int J Clin Pract

Eventos hipoglucémicos

En la población APaT, la proporción de pacientes que registraron uno o más eventos hipoglucémicos sintomáticos fue menor en el grupo de sitagliptina (6,7%) en comparación con el grupo de sulfonilurea (13,2%; Tabla 14). El riesgo de hipoglucemia sintomática disminuyó significativamente con sitagliptina en relación con el tratamiento con sulfonilurea (riesgo relativo de Mantel-Haenszel [IC del 95%] = 0,51 [0,34, 0,75]; p < 0,001). Entre los pacientes aleatorizados para permanecer en tratamiento con sulfonilurea, la proporción de pacientes que informaron eventos **hipoglucémicos sintomáticos fue del 19,7% (= 36/183) en los subgrupos de glibenclamida**, *12,4% (22/178) en los de glimepirida* ***y 6,6% (10/156) en los de gliclazida***.

Tabla 14. Proporción de pacientes que informan hipoglucemia sintomática durante el Ramadán en general y por país

***n / N* (%)** *	**Sitagliptina**	**Sulfonilurea**
En general	34/507 (6,7)	68/514 (13.2)
Egipto	0/62 (0)	11/59 (18,6)
Israel	20/117 (17,1)	32/122 (26,2)
Jordán	3/45 (6,7)	3/42 (7,1)
Líbano	8/81 (9,9)	19/85 (22,4)
Arabia Saudita	1/192 (0,5)	1/196 (0,5)
Emiratos Árabes Unidos	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)

*Número de pacientes que experimentaron el evento/número de pacientes en general o en cada país por tratamiento (%).
Fuente: Al Sifri S, Basiounny A, Echtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. Int J Clin Pract

El número de pacientes que notificaron al menos tres eventos hipoglucémicos sintomáticos fue de 22 en el grupo de sitagliptina y 52 en el grupo de sulfonilurea. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza, sudoración, mareos, hambre y temblor. La mediana de tiempo desde la última comida hasta el inicio del evento hipoglucémico fue de aproximadamente 6 h.

De los 1066 pacientes aleatorizados, 706 (66,2%) pacientes cumplieron los criterios por protocolo (es decir, pacientes aleatorizados que completaron el estudio), con 356 pacientes

en el grupo de sitagliptina y 350 en el grupo de sulfonilurea. En la población por protocolo, la proporción de pacientes que registraron uno o más eventos hipoglucémicos sintomáticos fue del 4,8% (n = 17) en el grupo de sitagliptina y del 14,3% (n = 50) en el grupo de sulfonilurea (cociente de riesgo relativo de Mantel-Haenszel [IC del 95%] = 0,33 [0,20, 0,57]; p < 0,001).

Incidencia de eventos hipoglucémicos sintomáticos o asintomáticos

La proporción de pacientes con eventos hipoglucémicos sintomáticos o asintomáticos fue del 8,5% en el grupo de sitagliptina y del 17,9% en el grupo de sulfonilureas (Tabla 15). El riesgo de hipoglucemia sintomática o asintomática disminuyó significativamente con sitagliptina en relación con el tratamiento con sulfonilureas (riesgo relativo de Mantel-Haenszel [IC del 95%] = 0,50 [0,36, 0,69]; p < 0,001). La proporción de pacientes con hipoglucemia sintomática confirmada con un valor de glucosa en sangre correspondiente ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) fue del 1,6% (n = 8) en el grupo de sitagliptina y del 4,3% (n = 22) en el grupo de sulfonilureas. Dos (2) pacientes (0,4%) del grupo de sitagliptina y 9 (1,8%) del grupo de sulfonilureas presentaron un episodio hipoglucémico sintomático con un valor de glucemia correspondiente < 50 mg/dl (2,8 mmol/l).

Tabla 15. Proporción de pacientes que informaron hipoglucemia durante el Ramadán por tipo* de evento

*	**Sitagliptina (*n* = 507) n.º (%) de pacientes que experimentaron el evento**	**Sulfonilurea (*n* = 514) n.º (%) de pacientes que experimentaron el evento**
Eventos hipoglucémicos sintomáticos o asintomáticos	43 (8,5)	92 (17,9)
Eventos hipoglucémicos graves	0	0
Eventos hipoglucémicos que requieren asistencia no médica	1 (0,2)	4 (0,8)
Eventos hipoglucémicos que requieren asistencia médica	0	0

*Tipos de eventos hipoglucémicos definidos en Métodos.
Fuente: Al Sifri S, Basiounny A, Echtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. Int J Clin Pract

La incidencia de episodios hipoglucémicos que requirieron asistencia no médica fue baja, con un 0,2% de pacientes en el grupo de sitagliptina y un 0,8% en el grupo de sulfonilureas. No se notificaron episodios que requirieran asistencia médica (es decir, visitas al médico o a urgencias u hospitalizaciones) o que se consideraran graves (es decir, episodios que provocaron pérdida de conciencia, convulsiones, coma o lesiones físicas).

La diferencia en la hipoglucemia entre sitagliptina y sulfonilurea fue impulsada por la mayor incidencia de hipoglucemia observada en los pacientes tratados con glibenclamida y glimepirida. **La incidencia de hipoglucemia fue similar entre sitagliptina y gliclazida en el presente estudio.**

Fortalezas y limitaciones del estudio

El estudio evaluó la incidencia de hipoglucemia utilizando un diseño aleatorizado con más de 1000 pacientes musulmanes de seis países diferentes. El criterio de valoración principal, los eventos de hipoglucemia sintomática, no requirió una medición de glucosa en sangre confirmatoria, que puede haber sobrestimado los eventos de hipoglucemia. Sin embargo, los hallazgos de hipoglucemia sintomática con una glucosa en sangre correspondiente ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l] respaldan los hallazgos primarios de una mayor incidencia de hipoglucemia sintomática con sulfonilurea en comparación con sitagliptina. **El estudio fue financiado por industria farmacéutica.**

El estudio, sugiere que en paciente con diabetes tipo 2, el tratamiento con un régimen basado en sitagliptina disminuye el riesgo de hipoglucemia en comparación con un régimen basado en sulfonilurea. **Asimismo, la incidencia de hipoglucemia fue menor con gliclazida en relación con los otros agentes de sulfonilurea y similar a la observada con sitagliptina.**

7.3 VigiAccess[32]

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 2008 hasta el 2024 se recuperaron un total de 35 205 registros que reportaron 67 378 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento Sitagliptina, divididos de la siguiente forma:

Tabla N° 16. Efectos secundarios potenciales notificados.

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Blood and lymphatic system disorders	873
2	Cardiac disorders	1 519
3	Congenital, familial and genetic disorders	61
4	Ear and labyrinth disorders	256
5	Endocrine disorders	275
6	Eye disorders	955
7	Gastrointestinal disorders	9 620
8	General disorders and administration site conditions	8 631
9	Hepatobiliary disorders	1 135
10	Immune system disorders	568
11	Infections and infestations	2 110
12	Injury, poisoning and procedural complications	4 505
13	Investigations	7 231
14	Metabolism and nutrition disorders	3 766
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 154
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	2 893
17	Nervous system disorders	4 615
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	33
19	Product issues	457
20	Psychiatric disorders	1 729

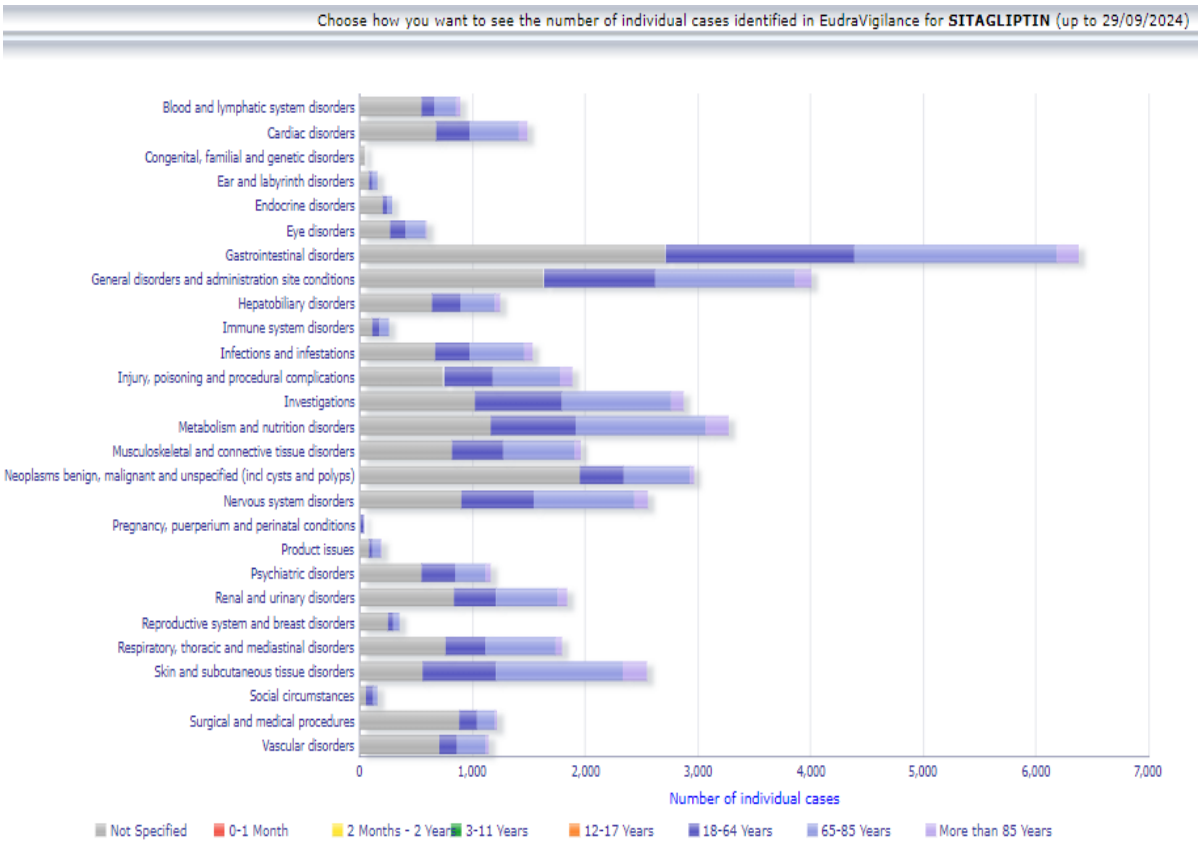
[32] WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Nov 2024]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

21	Renal and urinary disorders	2 153
22	Reproductive system and breast disorders	463
23	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 723
24	Skin and subcutaneous tissue disorders	4 639
25	Social circumstances	370
26	Surgical and medical procedures	1 234
27	Vascular disorders	1 410

Fuente: extraído de vigiaccess.org (sitagliptine)

7.4 Eudrovigilancia[33]

En la base de datos de Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) indica que hasta setiembre de 2024 se reportaron 18 442 casos de sospecha de reacciones adversas para Sitagliptina, divididos de la siguiente forma manera:



Fuente: extraído de adrreports.eu (sitagliptine)

7.5 Alertas de seguridad

[33] EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [Actualizado 2024, fecha de consulta: Nov de 2024]. Disponibles en: https://www.adrreports.eu/en/

Distintas Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de los países de alta vigilancia sanitaria (PAVS), han notificado alertas de seguridad en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4). Así tenemos:

Tabla N° 17. Alertas de seguridad de PAVS para sitagliptina

Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios	Fecha de reporte	Riesgo reportado	Directriz adoptada
HSA- Singapur[34]	2 de noviembre 2022	En el mercado de Singapur, sobre la impureza de nitrosamina en productos de sitagliptina fueron superiores al límite internacionalmente aceptable (solo en algunas muestras de los productos)	En coherencia con lo adoptado por otras autoridades reguladoras: HSA sostiene que tomar los medicamentos de sitagliptina que contienen NTTP en el límite intermedio más alto durante una exposición a corto plazo presenta un riesgo adicional mínimo para los pacientes. Por tanto, la HSA recomienda a los pacientes que toman medicamentos de sitagliptina que no dejen de tomar estos medicamentos, ya que la interrupción repentina del mismo puede aumentar los niveles de azúcar en sangre.
FDA- **EE. UU**[35]	1 de octubre 20224	Presencia de una impureza de nitrosamina, Nitroso-STG-19 (conocida como NTTP), en ciertas muestras de sitagliptina	Para evitar una escasez y ayudar a garantizar que los pacientes tengan acceso a un suministro adecuado del medicamento, la FDA no se opondrá a la distribución temporal de sitagliptina que contenga NTTP por encima del límite de ingesta aceptable de 37 ng por día y hasta 246,7 ng por día.
TGA - Australia[36]	16 de septiembre de 2022	Algunos productos de sitagliptina en el mercado australiano contienen niveles de NTTP superiores al límite de ingesta aceptable-IA (37ng/día)	TGA está permitiendo temporalmente el suministro de medicamentos que contienen sitagliptina que exceden el límite de IA de NTTP (para evitar la escasez de sitagliptina), debido a que los riesgos de no tomar sitagliptina según lo prescrito son mayores que el riesgo asociado con esta impureza.
MHRA-Reino Unido[37]	11 de diciembre de 2014	Riesgos pancreáticos y hallazgos precancerosos (mataplasia)	• Insta a informar, a su proveedor de atención médica, de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda (dolor abdominal persistente e

[34] Health Sciences Authority (HSA). Update on nitrosamine impurity in sitagliptin products. [Internet] [Actualizado 2 Nov 2022, fecha de consulta: Nov de 2024]. Disponibles en: https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/update-on-nitrosamine-impurity-in-sitagliptin-products

[35] Food and Drug Administration (FDA). FDA works to avoid shortage of sitagliptin following detection of nitrosamine impurity. [Internet]. [Actualizado: 09 Ago 2022; citado Nov 2024]. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-works-avoid-shortage-sitagliptin-following-detection-nitrosamine-impurity

[36] Australian Government. Department of Health and Aged Care. The Therapeutic Goods Administration (TGA). Sitagliptin Safety advisory - low levels of contamination with a nitrosamine impurity. [Internet]. [Actualizado: 16 Set 2022; citado Nov 2024]. Disponible en: https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/sitagliptin

[37] GOV.UK. Drug Safety Update. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors: risk of acute pancreatitis. Internet]. [Actualizado: 11 Dic 2014; citado Nov 2024]. Disponible en: https://www.gov.uk/drug-safety-update/dipeptidylpeptidase-4-inhibitors-risk-of-acute-pancreatitis

Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios	Fecha de reporte	Riesgo reportado	Directriz adoptada
			intenso, que a veces se irradia a la espalda) • Si se sospecha pancreatitis, se debe suspender el inhibidor de DPP-4 y otros medicamentos potencialmente sospechosos.
EMA - Europa[38]	26 de marzo de 2013	Un posible riesgo los efectos sobre el páncreas.	Vigilar de cerca los efectos adversos sobre el páncreas.
FDA - EE. UU[39]	14 de marzo de 2013	Posible aumento del riesgo de pancreatitis y de hallazgos precancerosos en el páncreas (metaplasia)	Insta tanto a los pacientes como a los profesionales de la salud a informar los eventos adversos relacionados con los inhibidores DPP-4.

Fuente: elaborado con base en la información en Agencias Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios.

8. DATOS DE CONSUMO

El consumo de los medicamentos antidiabéticos incluidos en el PNUME, reportados por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través del SISMED[40], durante el año 2023, fueron:

Tabla N° 18. Consumo de los medicamentos antidiabéticos incluidos en el PNUME

PRODUCTO FARMACEUTICO	UNIDAD DE MANEJO	UNIDADES CONSUMIDAS MINSA - 2023
Glibenclamida 5 mg	Tab	14'778,894
Gliclazida 30mg	Tab	Sin reporte
Gliclazida 60mg	Tab	Sin reporte
Insulina humana (ADN recombinante) 100UI/mL	Iny	46,054
Insulina isofana humana (NPH) (ADN recombinante) 100UI/mL	Iny	123
Insulina glargina (ADN recombinante) 100UI/mL	Iny	1,555
Metformina clorhidrato 850 mg	Tab	57'736,081
Metformina clorhidrato 500 mg	Tab	373,804

[38] European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes. [Internet]. [Actualizado: 26 Mar 2013; citado Nov 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-investigates-findings-pancreatic-risks-glp-1-based-therapies-type-2-diabetes

[39] Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. [Internet]. [Actualizado: 14 Mar 2013; citado Nov 2024]. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-investigating-reports-possible-increased-risk-pancreatitis-and-pre

[40] DIGEMID-MINSA. Sistema Integrado de Suministro de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Stock, consumo y disponibilidad histórica. [Internet] [citado Ago 2024]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

Sitagliptina 100 mg	Tab	46 275
Sitagliptina 50 mg	Tab	Sin reporte

Fuente: elaborado con base en la información en Sismed - MINSA.

Resaltar que, pese a que en el PNUME están incluidas las formulaciones de Gliclazida 30 y 60 mg tabletas (Lib Modif), éstas no tuvieron registro de consumo ni disponibilidad de stock en el año 2023.

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos reportados por los establecimientos de Salud a SISMED y establecimientos farmacéuticos privados.

Tabla N° 19. Evidencia de costos de antidiabéticos en SISMED y establecimientos farmacéuticos privados.

Institución	Medicamento	Precio Promedio (S/) 2023 (01.2023 - 12.2023)
SISMED[41]	Glibenclamida 5 mg tab	
	Gliclazida 30mg Tab	Sin reporte
	Gliclazida 60mg Tab	Sin reporte
	Insulina humana (ADN recombinante) 100UI/Ml Iny	19.10
	Insulina isofana humana (NPH) (ADN recombinante) 100UI/mL Iny	44.80
	Insulina glargina (ADN recombinante) 100UI/mL Iny	67.90
	Metformina 850 mg Tab	0.10
	Metformina 500 mg Tab	0.20
	Sitagliptina 100 mg Tab	4.50
	Sitagliptina 50 mg Tab	--
Establecimientos Privados[42]	Gliclazida 60mg Tab	5.64
	Sitagliptina 100 mg Tab	8.60
	Sitagliptina 50 mg Tab	9.80

Fuente: elaborado con base en la información en Sismed MINSA y DIGEMID-MINSA (indicador de precios de productos farmacéuticos).

Fondo estratégico OPS[43]

Tabla N° 20. Productos y precios del Fondo Estratégico de la OPS

Medicamento	Costo unitario OPS (USD)

[41] DIGEMID-MINSA. Sistema Integrado de Suministro de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Stock, consumo y disponibilidad histórica. [Internet] [citado Ago 2024]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

[42] DIGEMID-MINSA. Publicaciones. Reportes. Indicador de Precios de Productos Farmacéuticos. [Internet] [citado Nov 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/#

[43] OPS/OMS. Productos y precios del Fondo Estratégico. [Internet] [citado Nov 2024]. Disponible en: https://www.paho.org/es/fondo-estrategico-ops/productos-precios

Gliclazida 30mg tableta	0.075
Gliclazida 60mg tableta	0.051
Sitagliptina 100 tableta	No constituye parte del catálogo de productos y precios del Fondo Estratégico OPS
Sitagliptina 50 tableta	No constituye del catálogo de productos y precios del Fondo Estratégico OPS

Fuente: elaborado con base en la información en el fondo estratégico-OPS.

Según el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos - periodo agosto 2023, el precio de Gliclazida (60 mg tableta) asciende a S/ 5.64 (con un solo titular para comercializar)

Adicionalmente, según la plataforma de la Lista de Medicamentos del Fondo Estratégico OPS, Gliclazida se encuentra en la mencionada lista con un costo de USD 0.075 (Gliclazida 30 mg tableta); USD 0.051 (Gliclazida 60 mg tableta)

10. RESUMEN

- La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Sitagliptina 50 mg y 100 mg tableta a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de diabetes e Hipertensión Arterial al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), para el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes con contraindicación o intolerancia a metformina. En la solicitud se reporta un total de 4 650 casos anuales.

- La diabetes mellitus de tipo 2 es una enfermedad crónica de tipo metabólica cuya característica es el aumento de los niveles de glucosa en sangre; es decir, la hiperglucemia. Las complicaciones desencadenantes en un caso de diabetes mellitus crónica incluyen secuelas macrovasculares (relacionadas a problemas cardiovasculares) y microvasculares (relacionado a retinopatía, nefropatía o neuropatía). En Perú, hasta setiembre de 2022, el CDC Perú notificó 19,842 casos de diabetes, siendo el 96,5% de ellos tipo 2 y el 1,4% diabetes tipo 1. Es importante destacar que, según datos del CDC para 2018, esta enfermedad ya se había consolidado como la sexta causa de muerte a nivel nacional

- La sitagliptina, es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4; al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. La sitagliptina se absorbe rápidamente y presenta una biodisponibilidad absoluta cercana al 87%. Se une en baja proporción a proteínas plasmáticas y se elimina principalmente por vía renal, con una vida media terminal de aproximadamente 12,4 horas.

- Las Agencia Reguladoras de Medicamentos como la EMA, AEMPS, HEALTH CANADA, MHRA) autorizan el uso de Sitagliptina 25, 50 y 100 mg tableta para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y para quienes la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia). FDA, autoriza el uso Sitagliptina para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2; no obstante, no precisa el uso de Sitagliptina en circunstancias donde la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

- En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 26 registros sanitarios para Sitagliptina 50 y 100 mg tableta.

- Sitagliptina 50, 100 mg tableta no se encuentra incluido en la 23rd Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Así mismo, Sitagliptina no es medicamento precalificado por la OMS.

- El sumario Best Practice recomienda el uso de sulfonilureas, Tiazolidinediona, Inhibidor de SGLT2 e inhibidores de DPP-4; aunque, explícitamente no recomienda el uso de Sitagliptina para el tratamiento de la DM2 en pacientes con contraindicación o intolerancia a metformina. Por su parte Uptodate, recomienda que en pacientes que no toleran la metformina o tienen contraindicaciones para la misma, se debe elegir una medicación hipoglucemiante alternativa, guiándonos inicialmente por las comorbilidades del paciente y, en particular, por la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) o enfermedad renal crónica: Terápia adicional (insulina, agonista dual de los receptores GLP-1, inhibidor de SGLT2, sulfonilurea (*desventaja a conducir a hipoglucemia, especialmente con gliburida/glibenclamida o clorpropamida, aumento de peso*), pioglitazona, inhibidor de DPP-4.

- La Guías Práctica Clínica (GPC) de la NICE (Reino Unido) recomienda el uso de inhibidores de DPP-4, sulfonilureas, inhibidores SGLT2 para el tratamiento farmacológico de primera línea en adultos con diabetes tipo 2 (si la metformina está contraindicada o no se tolera y no se encuentran en ninguno de los grupos (enfermedades cardiovasculares, alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica). La GPC Australia recomienda el uso sulfonilureas para el tratamiento farmacológico en adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no se tolera y no se encuentran en ninguno de los grupos (enfermedades cardiovasculares, alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica; aunque también recomiendan como estrategias terapéuticas con menos frecuencia el uso de insulina, inhibidores de DPP-4, SGLT2, inhibidores GLP-1RA o TZD.

  Las orientaciones de la OMS y la Federación internacional de Diabetes, indican el uso de sulfonilurea de segunda generación (preferiblemente gliclazida) como tratamiento inicial (de primera línea) cuando la metformina está contraindicada o no se tolera. Así mismo, subrayan que las sulfonilureas pueden causar aumento de peso o hipoglucemia, sin embargo, precisan que la hipoglucemia es un posible efecto secundario de las sulfonilureas, más frecuente con glibenclamida que con gliclazida.

  Por su lado, la GPC de Canadá recomienda el uso de inhibidores de la DPP-4, agonistas del receptor GLP-1, insulinas, sulfonilureas, pioglitazona para el tratamiento farmacológico en adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no se tolera; aunque, no precisa si los pacientes deben o no estar en los grupos de enfermedades cardiovasculares, alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica. Finalmente, El Comité Asesor de Medicamentos del Ministerio de Salud de Singapur recomienda el uso de Sitagliptina (en diferentes concentraciones) para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, no precisa las condiciones clínicas, con respecto a enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales que deben cumplir los pacientes, para el uso de Sitagliptina.

- Respecto a la eficacia, no se ha identificado evidencia comparativa disponible que responda a la pregunta clínica de interés (PICO).

- Respecto a la seguridad se han identificado 2 estudios

Aravind SR et al (2012), Realizaron un estudio pragmático aleatorizado abierto**,** multicéntrico; a fin de comparar la incidencia de hipoglucemia sintomática entre sitagliptina y sulfonilurea en pacientes con diabetes tipo 2. La medida de resultado principal fue la incidencia general de hipoglucemia sintomática (desmayos, dolor de cabeza, confusión, ansiedad, sudoración, temblor, palpitaciones, náuseas y palidez). Se investigó en 25 sitios clínicos asignaron al azar a 848 pacientes (n = 421 para sitagliptina y 427 para sulfonilurea [sub grupos: 276 (63%) para glimepirida, 96 (24%) en glibenclamida y 55 (13%) en gliclazida])

- En hipoglucemia sintomática, una proporción menor de pacientes tratados con sitagliptina informaron al menos un evento hipoglucémico sintomático en comparación con los tratados con una sulfonilurea (3,8% frente a 7,3%). El riesgo de, la hipoglucemia sintomática fue significativamente menor con sitagliptina en relación con el tratamiento con sulfonilurea (Mantel– Riesgo relativo de Haenszel [IC del 95 %] 0,52 [0,29, 0,94]; p= 0,028)

- En total, 85 eventos hipoglucémicos sintomáticos fueron reportados por pacientes tratados (APaT), con 22 eventos en 16 pacientes en el grupo de sitagliptina grupo y 63 eventos en 31 pacientes en el grupo de sulfonilurea.

- Proporción de pacientes con hipoglucemia sintomática confirmada con un valor de glucosa en sangre correspondiente 70 mg/dl fue 2,1 % (n/n = 9/421) en el grupo de sitagliptina y 5,4% (23/427) en el grupo de sulfonilurea.

- Entre los pacientes aleatorizados para permanecer con el tratamiento con sulfonilureas, la proporción de pacientes que informaron al menos un evento hipoglucémico sintomático fue del 9,1% (25/276) en la glimepirida, del 5,2% (5/96) en la glibenclamida y 1,8% (1/55) en la gliclazida.

- El presente estudio no tuvo la potencia adecuada para comparar la incidencia de hipoglucemia para cada tipo de sulfonilurea en relación con la sitagliptina. Sin embargo, hubo diferencias notables en los tamaños de muestra y los eventos hipoglucémicos informados entre las sulfonilureas. La mayoría de los pacientes fueron tratados con glimepirida (65%) en relación con glibenclamida (22%) y gliclazida (13%). Los pacientes tratados con glimepirida o glibenclamida informaron una mayor incidencia de hipoglucemia sintomática en comparación con los pacientes tratados con sitagliptina. **La incidencia de hipoglucemia fue baja y similar entre sitagliptina y gliclazida en el presente estudio**.

- **Fortalezas y limitaciones del estudio** El estudio utilizó un diseño aleatorio, pragmático con un gran tamaño de muestra. De los 848 pacientes aleatorizados, más del 97% completó el estudio y se incluyó en el análisis primario. Sin embargo, el estudio no fue ciego después de la aleatorización y los médicos y los pacientes pueden haber cambiado su comportamiento en función de la asignación aleatoria del tratamiento, dado que el objetivo del estudio era evaluar la incidencia de hipoglucemia. No se requirieron mediciones de glucosa en sangre para confirmar los episodios de hipoglucemia. La falta de una medición confirmatoria de la glucosa puede haber sobrestimado la incidencia de la hipoglucemia. Alternativamente, la hipoglucemia también puede haber sido subestimada debido a que los pacientes con estados más avanzados de la enfermedad no la reconocían

Al Sifri A. et al (2010), realizaron un ensayo controlado aleatorizado prospectivo multicéntrico, a fin de comparar la incidencia de hipoglucemia sintomática en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con sitagliptina o una sulfonilurea. La valoración principal fue la incidencia general de hipoglucemia sintomática (incluyeron cualquier evento asociado con síntomas clínicos: desmayos, mareos, dolor de cabeza, confusión, ansiedad, sudoración, temblor, palpitaciones,

náuseas, palidez y cambios de comportamiento). Los investigadores de 43 centros clínicos en seis países examinaron a 1021 pacientes (población tratada APaT), de los cuales fueron asignados aleatoriamente al tratamiento (n = 507 para sitagliptina y n = 514 para sulfonilurea).

Para la población APaT, las características iniciales fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento. En general, el 51% de los pacientes eran hombres, la edad media era de 55 años y la HbA 1c media era del 7,5% al inicio. Los pacientes habían estado en tratamiento con sulfonilurea durante una mediana de 4 años. Para aquellos que fueron aleatorizados para permanecer en su sulfonilurea previa al estudio, el 35% fueron tratados con glibenclamida, el 35% con glimepirida y el 30% con gliclazida.

- **Eventos hipoglicémicos,** en la población tratada (APaT), la proporción de pacientes que registraron uno o más eventos hipoglucémicos sintomáticos fue menor en el grupo de sitagliptina (6,7%) en comparación con el grupo de sulfonilurea (13,2%; Tabla 3). El riesgo de hipoglucemia sintomática disminuyó significativamente con sitagliptina en relación con el tratamiento con sulfonilurea (riesgo relativo de Mantel-Haenszel [IC del 95%] = 0,51 [0,34, 0,75]; p < 0,001). Entre los pacientes aleatorizados para permanecer en tratamiento con sulfonilurea, la proporción de pacientes que informaron eventos **hipoglucémicos sintomáticos fue del 19,7% (= 36/183) en los subgrupos de glibenclamida**, *12,4% (22/178) en los de glimepirida* ***y 6,6% (10/156) en los de gliclazida***.

- **La incidencia de eventos hipoglucémicos sintomáticos o asintomáticos,** fue del 8,5% en el grupo de sitagliptina y del 17,9% en el grupo de sulfonilureas (Tabla 4). El riesgo de hipoglucemia sintomática o asintomática disminuyó significativamente con sitagliptina en relación con el tratamiento con sulfonilureas (riesgo relativo de Mantel-Haenszel [IC del 95%] = 0,50 [0,36, 0,69]; p < 0,001).

- La proporción de pacientes con hipoglucemia sintomática confirmada con un valor de glucosa en sangre correspondiente ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) fue del 1,6% (n = 8) en el grupo de sitagliptina y del 4,3% (n = 22) en el grupo de sulfonilureas.

- **La diferencia en la hipoglucemia entre sitagliptina y sulfonilurea fue impulsada por la mayor incidencia de hipoglucemia observada en los pacientes tratados con glibenclamida y glimepirida.** ***La incidencia de hipoglucemia fue similar entre sitagliptina y gliclazida en el presente estudio.***

- **Fortalezas y limitaciones del estudio,** el estudio evaluó la incidencia de hipoglucemia utilizando un diseño aleatorizado con más de 1000 pacientes musulmanes de seis países diferentes. El criterio de valoración principal, los eventos de hipoglucemia sintomática, no requirió una medición de glucosa en sangre confirmatoria, que puede haber sobrestimado los eventos de hipoglucemia. Sin embargo, los hallazgos de hipoglucemia sintomática con una glucosa en sangre correspondiente ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l] respaldan los hallazgos primarios de una mayor incidencia de hipoglucemia sintomática con sulfonilurea en comparación con sitagliptina. El estudio fue financiado por Merck Sharp & Dohme Corp.

- Las distintas Agencia Reguladora de Medicamentos de los países de alta vigilancia sanitaria (PAVS) como EMA-Europa, MHRA-Reino Unido, **FDA-**EE. UU notificaron alertas de seguridad, entre los años 2013 y 2014, relacionado a riesgos pancreáticos y hallazgos precancerosos en el páncreas (metaplasia) en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4); en esa línea, las Agencias Reguladoras en mención, instaron tanto a los pacientes como a los profesionales de la salud a informar los

eventos adversos relacionados con los inhibidores DPP-4 (vigilar de cerca los efectos adversos sobre el páncreas).

Así mismo, entre los años 2022 y 2024, las Agencias reguladoras de Medicamentos como TGA-Australia, HSA-Singapur y FDA-EE. UU notificaron alertas de seguridad relacionado a la presencia de una impureza nitrosamina, Nitroso-STG-19 (conocida como NTTP), en ciertas muestras de sitagliptina; no obstante, éstas Agencias Reguladoras está permitiendo temporalmente el suministro de medicamentos que contienen sitagliptina que exceden el límite de ingesta aceptable (IA) de NTTP (para evitar la escasez de sitagliptina), debido a que los riesgos de no tomar sitagliptina según lo prescrito son mayores que el riesgo asociado con esta impureza.

- En la base de datos del SISMED, en el año 2023, se registra consumo de Sitagliptina 100 mg tableta (46 275 unidades); Sitagliptina 50 mg tableta (no registra consumo alguno). Resaltar que, pese a que en el PNUME están incluidas las formulaciones de Gliclazida 30 y 60 mg tabletas (Lib Modif), éstas no tuvieron registro de consumo ni disponibilidad de stock.

- De acuerdo, a base de datos del SISMED, en el año 2023, el precio de Sitagliptina 100 mg tableta asciende a S/ 4.50; Sitagliptina 50 mg tableta (no registra precio alguno). Según, el reporte de indicador de precios de productos farmacéuticos de la DIGEMID, en los establecimientos privados el precio de Sitagliptina 100 mg tableta asciende a S/ 8.60; mientras que, Sitagliptina 50 mg tableta asciende a S/ 9.80. De acuerdo a los precios de referencia del Fondo Estratégico de la OPS, no se puede precisar, ya que Sitagliptina no constituye parte del catálogo de productos y precios del Fondo Estratégico OPS.

11. CONCLUSIONES

Con base en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Sitagliptina 100 mg y 50 mg tableta para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, en pacientes adultos con contraindicación o intolerancia a metformina, que no presentan enfermedad cardiovascular, falla cardiaca o nefropatía diabética establecida; alto riesgo cardiovascular y; medicación añadida a pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con tasa de filtración glomerular-TFG<30, el Equipo Técnico decide **no incluir** el medicamento evaluado a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la diabetes e hipertensión al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	**Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)**		
Plataforma	**The Cochrane Library**		
Fecha de búsqueda	**11 de noviembre de 2024**		
Rango de fecha de búsqueda	**Inicio de los tiempos al 11 de noviembre de 2024**		
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	#1	Diabetes Mellitus type 2	75590
	#2	Diabetes Mellitus type II	8106
	#3	Diabetes Mellitus type two	25472
	#4	DM2	508
	#5	diabetic*	49130
	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	102123
	#7	metformin intolerant*	58
	#8	contraindications Metformin*	79
	#9	Second-line Drug	1201
	#10	Second line Drugs	5160
	#11	second-line treatment	6820
	#12	without cardiovascular disease	13272
	#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	23210
Intervención	#14	Sitagliptin*	2411
	#15	Januvia*	184
	#16	dipeptidyl peptidase*	2082
	#17	Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors	1250
	#18	DPP4i	115
	#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3845
Comparador	#20	Gliclazide	634
	#21	Sulphonylurea*	913
	#22	Insulin*	80512
	#23	human insulin	45304
	#24	human DNA recombinant insulin	99
	#25	NPH insulin	903
	#26	NPH	1054
	#27	Insulin Glargine	3427
	#28	insulin glargine	3427
	#29	Lantus*	491
	#30	Glargine*	3444
	#31	antidiabetic drugs	1657
	#32	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	81509
Desenlaces	#33	glycohemoglobin*	134
	#34	HbA1c	26528
	#35	Blood Glucose	69081
	#36	Glycemic control	21974
	#37	Cardiovascular Safety	20511
	#38	Cardiovascular risk	59178
	#39	CVD	7709
	#40	Cardiovascular safety	20511
	#41	Mortality from cardiovascular events	7619
	#42	Hypoglycemia	12447
	#43	Quality of life	189541
	#44	All-cause mortality	16996
	#45	diabetic nephropathy	4979
	#46	Hospitalisation	62124

	#47	weight	155494
	#48	#33 OR 33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	592448
Final	#49	#6 AND #13 AND #19 AND #32 AND #48	147

Base de datos		**LILACS**	
Plataforma		**Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)**	
Fecha de búsqueda		**11 de noviembre de 2024**	
Rango de fecha de búsqueda		**Inicio de los tiempos al 11 de noviembre de 2024**	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población, intervención y comparador	1	("Diabetes Mellitus type 2" OR "Diabetes Mellitus type II" OR "Diabetes Mellitus type two" OR "DM2" OR "diabetic") AND ("metformin intolerant" OR "contraindications Metformin" OR "Second-line Drug" OR "Second-line Drugs" OR "second-line treatment" OR "without cardiovascular disease") AND ("Sitagliptin" OR "Januvia" OR "dipeptidyl peptidase" OR "Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors" OR "DPP4i") AND ("Gliclazide" OR "Sulphonylurea" OR " Insulin" OR "human insulin" OR "human DNA recombinant insulin") AND ("metformin intolerant" OR "NPH insulin" OR "NPH" OR "Insulin Glargine" OR "insulin glargine" OR "Lantus" OR "Glargine" OR "antidiabetic drugs")	9

Base de datos		**Medline**	
Plataforma		**PubMed**	
Fecha de búsqueda		**11 de noviembre de 2024**	
Rango de fecha de búsqueda		**Inicio de los tiempos al 11 de noviembre de 2024**	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	("Diabetes Mellitus type 2*"[MeSH Terms] OR "Diabetes Mellitus type II*"[Title/Abstract] OR " Diabetes Mellitus type two*"[Title/Abstract] OR "DM2"[Title/Abstract] OR "diabetic*"[Title/Abstract]) AND ("metformin intolerant*"[Title/Abstract] OR "contraindications Metformin*"[Title/Abstract] OR "Second-line Drug"[Title/Abstract] OR "Second-line Drugs "[Title/Abstract] OR "second-line treatment"[Title/Abstract] OR "without cardiovascular disease"[Title/Abstract])	86
Intervención	2	("Sitagliptin*"[MeSH Terms] OR "Januvia*"[Title/Abstract] OR " dipeptidyl peptidase*"[Title/Abstract] OR "Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors"[Title/Abstract] OR "DPP4i"[Title/Abstract])	11,302
Comparador	3	("Gliclazide*"[MeSH Terms] OR "Sulphonylurea*"[Title/Abstract] OR " Insulin*"[Title/Abstract] OR "human insulin"[Title/Abstract] OR "human DNA recombinant insulin"[Title/Abstract]) AND ("metformin intolerant*"[Title/Abstract] OR "NPH insulin"[Title/Abstract] OR "NPH"[Title/Abstract] OR " Insulin Glargine"[Title/Abstract] OR "insulin glargine"[Title/Abstract] OR "Lantus*"[Title/Abstract] OR "Glargine*"[Title/Abstract] OR "antidiabetic drugs"[Title/Abstract])	6,205
Comparador	4	("glycohemoglobin*"[MeSH Terms] OR "HbA1c *"[Title/Abstract] OR " Blood Glucose"[Title/Abstract] OR " Glycemic control"[Title/Abstract] OR " Cardiovascular Safety"[Title/Abstract]) AND ("Cardiovascular risk"[Title/Abstract] OR " CVD"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular	49,390

		safety"[Title/Abstract] OR "Mortality from cardiovascular events"[Title/Abstract] OR "Hypoglycemia"[Title/Abstract] OR "Quality of life"[Title/Abstract] OR "All-cause mortality"[Title/Abstract] OR "diabetic nephropathy"[Title/Abstract] OR "Hospitalisation"[Title/Abstract] OR "weight "[Title/Abstract])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	13
BEST PRACTICE		Type 2 diabetes in adults	01 sumario
NATIONAL ISTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)- REINO UNIDO		Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline	01 GPC (2022)
THE ROYAL AUSTRALIAN COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS		Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice	01 GPC (2022)
MINISTRY OF HEALTH- SINGAPORE		ACE Technology Guidances: Sitagliptin for treating type 2 diabetes mellitus	01 GPC (2022)
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)		Diagnosis and management of type 2 diabetes	01 GPC (2020)
Canadian Journal of Diabetes - Canada		Clinical Practice. Guidelines for the Prevention and Managment of Diabetes in Canada	01 GPC (2018)