

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD**INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA: INSULINA LISPRO**

Medicamento solicitado:	Insulina lispro 100UI/mL inyectable x 10mL
Institución que lo solicita:	Seguro Social de Salud – ESSALUD
Indicación solicitada:	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 con hipoglicemia frecuente en periodo postprandial. • Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 con hiperglicemia postprandial persistente, a pesar del uso de insulina regular.
Número de casos anuales:	No indica
Motivo de la solicitud:	<p><u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante.</p> <p><u>Criterios complementarios:</u> (No indica)</p>

INSULINA DE ACCIÓN RETARDADA**INSULINA GLARGINA**

Medicamento solicitado:	Insulina glargina 100UI/mL inyectable x 10mL
Institución que lo solicita:	Seguro Social de Salud – ESSALUD
Indicación solicitada:	Diabetes mellitus tipo 1 y 2, con alto riesgo de hipoglicemia severa
Número de casos anuales:	No indica
Motivo de la solicitud:	<p><u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante.</p> <p><u>Criterios complementarios:</u> (No indica)</p>

Medicamento solicitado:	Insulina glargina 100UI/mL inyectable x 50mL
Institución que lo solicita:	Hospital Regional "Daniel Alcides Carrión" – Junín
Indicación solicitada:	Diabetes mellitus descompensado
Número de casos anuales:	200 casos
Motivo de la solicitud:	<p><u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional.</p> <p><u>Criterios complementarios:</u> No indica</p>



Medicamento solicitado:	Insulina glargina 300UI/mL inyectable x 1.5mL (cartucho) en lapicero aplicador descartable con dosificador de 80U
Institución que lo solicita:	Hospital de Emergencias Villa El Salvador
Indicación solicitada:	Pacientes mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 1 y 2
Número de casos anuales:	600 casos
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante <u>Criterios complementarios:</u> Mayor adherencia al tratamiento, facilidad de uso, menor riesgo de hipoglicemia, mayor control de Hb1A y menor variabilidad glicémica.

INSULINA DETEMIR

Medicamento solicitado:	Insulina detemir 100UI/mL inyectable
Institución que lo solicita:	Hospital Rezola de Cañete
Indicación solicitada:	Diabetes mellitus tipo II
Número de casos anuales:	900 casos
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional. <u>Criterios complementarios:</u> No indica

INSULINA DEGLUDEC

Medicamento solicitado:	Insulina degludec 100UI/mL inyectable
Institución que lo solicita:	Hospital Rezola de Cañete
Indicación solicitada:	Diabetes mellitus tipo II
Número de casos anuales:	200 casos
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional: Insulina isofana NPH <u>Criterios complementarios:</u> No indica

LINAGLIPTINA

Medicamento solicitado:	Linagliptina 5mg tableta
Institución que lo solicita:	Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión" – Callao
Indicación solicitada:	Diabetes mellitus tipo 2
Número de casos anuales:	500 casos
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> No indica



Medicamento solicitado:	Linagliptina 5mg tableta
Institución que lo solicita:	Hospital Regional "Daniel Alcides Carrión" – Junín
Indicación solicitada:	Diabetes mellitus tipo 2
Número de casos anuales:	No indica
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del PNUME. <u>Criterios complementarios:</u> No indica

VILDAGLIPTINA

Medicamento solicitado:	Vildagliptina 50mg tableta
Institución que lo solicita:	Hospital Antonio Lorena – Cusco
Indicación solicitada:	Diabetes mellitus tipo 2
Número de casos anuales:	No indica
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del PNUME. <u>Criterios complementarios:</u> No indica

EMPAGLIFLOZINA

Medicamento solicitado:	Empagliflozina 25mg tableta
Institución que lo solicita:	Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión" – Callao
Indicación solicitada:	Diabetes mellitus tipo 2
Número de casos anuales:	700 casos
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante <u>Criterios complementarios:</u> No indica

GLIMEPIRIDA

Medicamento solicitado:	Glimepirida 2mg y 4mg tableta
Institución que lo solicita:	Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Enfermedades no Transmisibles, Raras y Huerfanas
Indicación solicitada:	Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes ≥65 años con hiperglicemia no controlada con medicamentos de primera línea. Diabetes mellitus tipo 2 con hiperglicemia no controlada con medicamentos de 1ra línea.
Número de casos anuales:	No indica
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> No indica

**II. DATOS DEL MEDICAMENTO**

Denominación Común Internacional:	Insulina lispro
Formulación propuesta para inclusión	Insulina lispro 100UI/mL inyectable x 10mL
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²	Insulina humana (ADN recombinante) 100UI/mL inyectable x 10mL

Denominación Común Internacional:	Insulina glargina
Formulación propuesta para inclusión	Insulina glargina 100UI/mL inyectable x 10mL Insulina glargina 100UI/mL inyectable x 50mL Insulina glargina 300UI/mL inyectable x 1.5mL (cartucho) en lapicero
Verificación de Registro Sanitario³:	Insulina glargina 100UI/mL inyectable x 10mL: 01 Registro Sanitario vigente Insulina glargina 100UI/mL inyectable x 50mL: No hay Registro Sanitario Insulina glargina 300UI/mL inyectable x 1.5mL (cartucho): 01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME⁴	Insulina isofana humana (NPH) 100UI/mL inyectable x 10mL

Denominación Común Internacional:	Insulina detemir
Formulación propuesta para inclusión	Insulina detemir 100UI/mL inyectable contenido en un dispositivo prellenado (tipo lapicero)
Verificación de Registro Sanitario⁵:	01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME⁶	Insulina isofana humana (NPH) 100UI/mL inyectable x 10mL

Denominación Común Internacional:	Insulina degludec
Formulación propuesta para inclusión	Insulina degludec 100UI/mL inyectable x 3mL contenido en un dispositivo prellenado (tipo lapicero)
Verificación de Registro	01 Registro Sanitario vigente

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2018.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso enero 2018.

³ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2018.

⁴ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso enero 2018.

⁵ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2018.

⁶ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso enero 2018.



Sanitario⁷:	
Alternativas en el PNUME⁸	Insulina isofana humana (NPH) 100UI/mL inyectable x 10mL

Denominación Común Internacional:	Linagliptina
Formulación propuesta para inclusión	Linagliptina 5mg tableta
Verificación de Registro Sanitario⁹:	01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME¹⁰:	Glibenclamida 5mg tableta

Denominación Común Internacional:	Vildagliptina
Formulación propuesta para inclusión	Vildagliptina 50mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹¹:	02 Registros Sanitarios vigentes (un solo titular y fabricante: Novartis)
Alternativas en el PNUME¹²:	Glibenclamida 5mg tableta

Denominación Común Internacional:	Empagliflozina
Formulación propuesta para inclusión	Empagliflozina 25mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹³:	01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME¹⁴	Glibenclamida 5mg tableta

Denominación Común Internacional:	Glimepirida
Formulación propuesta para inclusión	Glimepirida 2mg y 4mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹⁵:	Glimepirida 2mg tableta: 23 Registros Sanitarios vigentes Glimepirida 4mg tableta: 28 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME¹⁶:	Glibenclamida 5mg tableta

⁷ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2018.

⁸ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso enero 2018.

⁹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Mayo 2018.

¹⁰ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Mayo 2018.

¹¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Mayo 2018.

¹² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Mayo 2018.

¹³ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Mayo 2018.

¹⁴ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Mayo 2018.

¹⁵ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Mayo 2018.

¹⁶ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Mayo 2018.



III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En adultos con diabetes mellitus tipo 2 ¿La insulina de acción rápida (insulina lispro) es más efectiva y segura en comparación con la insulina humana regular en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia?

P	Adultos con diabetes mellitus tipo 2
I	Insulina lispro
C	Insulina humana regular o antidiabéticos orales
O	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Complicaciones macrovasculares y microvasculares • Episodios hipoglicémicos graves • Control glicémico (hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c)) • Eventos adversos • Calidad de vida relacionada con la salud • Costos

En adultos con diabetes mellitus tipo 2 ¿Los análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina, detemir o degludec) son más efectivas y seguras en comparación con la insulina isofana humana NPH en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia?

P	Adultos con diabetes mellitus tipo 2
I	Análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina, detemir o degludec)
C	Insulina isofana humana (NPH)
O	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Complicaciones macrovasculares y microvasculares • Episodios hipoglicémicos graves • Control glicémico (hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c)) • Eventos adversos • Calidad de vida relacionada con la salud • Costos

En adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo de hipoglicemia severa ¿el uso de insulina glargina en comparación con la Insulina isofana humana (NPH) es más efectiva y segura en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia severa?

P	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo de hipoglicemia severa
I	Insulina glargina
C	Insulina isofana humana (NPH)
O	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Complicaciones macrovasculares y microvasculares • Episodios hipoglicémicos graves • Control glicémico (hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c)) • Eventos adversos

¿Linagliptina, vildagliptina o empagliflozina es efectiva y segura como monoterapia de primera línea en adultos con diabetes tipo 2 en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia?

P	Adultos con diabetes mellitus tipo 2
I	Linagliptina, vildagliptina, empagliflozina
C	Metformina
O	<ul style="list-style-type: none">• Mortalidad• Complicaciones macrovasculares y microvasculares• Episodios hipoglicémicos graves• Control glicémico (hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c))• Eventos adversos• Calidad de vida relacionada con la salud• Costos

Para adultos con diabetes tipo 2 que experimentan inadecuado control glucémico con la monoterapia con metformina, ¿cuál es la eficacia y la seguridad comparativas del uso de glimepirida, glibenclamida y glicazida asociada a metformina como medicamentos de segunda línea?

P	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 con inadecuado control glucémico con la monoterapia con metformina
I	Metformina + glimepirida
C	Metformina + glibenclamida Metformina + glicazida
O	<ul style="list-style-type: none">• Mortalidad• Complicaciones macrovasculares y microvasculares• Episodios hipoglicémicos graves• Control glicémico (hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c))• Eventos adversos• Calidad de vida relacionada con la salud• Costos

b. 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 Haynes¹⁷ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- 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 o el idioma para ningún estudio

¹⁷ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing pre appraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



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, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta Mayo 2018

Términos de Búsqueda:

Se construyó la estrategia de búsqueda para responder a la pregunta clínica:

¿La insulina de acción rápida (insulina lispro) es más efectiva y segura en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con la insulina humana regular en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia?

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado
CADTH	"Short acting insulin analogues" AND "Diabetes Mellitus" Filters: Product Line: Health Technology Assessment ; Disease and conditions: Diabetes Resultados: 04	Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS): 01
IQWiG	"short acting insulin analogues" AND "Diabetes Mellitus"	ETS:01
AHRQ	"Insulin AND type 2 Diabetes" Filters : Systematic Reviews : 04	Revisión Sistemática: 0
Cochrane Library	#1 ("short acting insulin analog"):ti,ab,kw OR ("insulin lispro"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #2 MeSH descriptor: [Insulin Lispro] explode all trees #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees #5 #3AND #4: Referencias: 148 Revisiones sistemáticas: 2; Se descarta una RS porque la población de estudio fueron gestantes.	01 Revisión Sistemática: Siebenhofer (2006)(4ta actualización)



Medline/Pubmed	<p>(((((insulin lispro[MeSH Terms]) OR (lispro, insulin OR 28 (B) -Lys-29 (B) pro insulin OR 28 (B) -Lysine-29 (B) proline insulin OR insulin, lysyl (28B) prolyl (28B) OR lispro OR lys pro OR humalog kwikpen OR humalog))) OR rapid acting insulin[MeSH Terms])) AND (diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms] OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus" OR " diabetes mellitus, non insulin dependent " OR " diabetes mellitus, non-insulin-dependent OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Stable" OR "Stable Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "NIDDM" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Maturity Onset" OR "Diabetes Mellitus, Slow Onset" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Adult Onset"))</p> <p>Referencias: 842</p> <p>Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews: 57</p>	<p>4 revisiones sistemáticas:</p> <p>Mannucci (2009)</p> <p>Singh (2009)</p> <p>Siebenhofer (2006)</p> <p>Davey (1999)</p>
-----------------------	---	--

¿Los análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina, detemir o degludec) es más efectiva y segura en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con la insulina isofana humana NPH en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia?

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado
DIME	"Long acting insulin analogues" AND "Diabetes Mellitus"	ETS: 01
CADTH	<p>"Long acting insulin analogues" AND "Diabetes Mellitus"</p> <p>Filters: Product Line: Health Technology Assessment ; Disease and conditions: Diabetes</p> <p>Resultados: 04</p>	ETS: 01
IQWiG	"Long acting insulin analogues" AND "Diabetes Mellitus"	ETS: 01
AHRQ	<p>"Insulin AND type 2 Diabetes"</p> <p>Filters: Systematic Reviews : 04</p>	RS: 0



<p>Cochrane Library</p>	<p>#1 "long acting insulin":ti,ab,kw in Trials #2 MeSH descriptor: [Insulin Glargine] explode all trees #3 insulin glargine:ti,ab,kw #4 #2 or #3 #5 MeSH descriptor: [Insulin Detemir] explode all trees #6 "insulin detemir":ti,ab,kw #7 #5 or #6 #8 insulin degludec:ti,ab,kw #9 #1 or #4 or #7 or #8 #10 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees #11 "type 2 diabetes mellitus":ti,ab,kw #12 #10 or #11 #13 #9 and #12</p> <p>Referencias: 678</p> <p>Revisiones sistemáticas: 02, de las cuales se considera solo la de Horvath porque la otra RS comparaba insulina glargina con insulina detemir</p>	<p>Revisiones sistemáticas: Horvath, (2007)</p>
<p>Medline/Pubmed</p>	<p>(((((("insulin detemir"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "levemir")) OR ("insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "lantus" OR "basaglar" OR "HOE901")) OR ("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields]))) AND (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Stable" OR "Stable Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "NIDDM" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Maturity Onset" OR "Diabetes Mellitus, Slow Onset" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Adult Onset")))))</p> <p>Referencias: 1938</p> <p>Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, published in the last 10 years, Humans: 108</p>	<p>Revisiones sistemáticas: (10)</p>

En adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo de hipoglucemia severa ¿el uso de insulina glargina en comparación con la insulina isofana humana (NPH) es más efectiva y segura el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia severa?



Base de datos	Términos de Búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>(((((insulin glargine[MeSH Terms]) OR insulin glargine) OR lantus) OR basaglar) OR HOE901)) AND (((((isophane insulin, human[MeSH Terms]) OR human isophane insulin) OR human nph insulin) OR humulin n) OR novolin n) OR insulatard))) AND (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus" OR "diabetes mellitus, non insulin dependent" OR "diabetes mellitus, non-insulin-dependent" OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Stable" OR "Stable Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "NIDDM" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Maturity Onset" OR "Diabetes Mellitus, Slow Onset" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Adult Onset")) AND (((hypoglycemia[MeSH Terms]) OR hypoglycemia) OR severe hypoglycemia))</p> <p>Referencias: 84</p> <p>Filters activated:</p> <p>Systematic Reviews, Meta-Analysis : 16</p> <p>Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial: 15</p>	No se encontraron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ECAs que respondan la pregunta clínica de interés.

¿Linagliptina, vildagliptina o empagliflozina son efectivas y seguras como monoterapia de primera línea en adultos con diabetes tipo 2 en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia?

Base de datos	Términos de Búsqueda	Resultado
NICE	<p>"empagliflozin AND monotherapy"</p> <p>Se encontraron 06 publicaciones, se consideró 01 evaluación de tecnología sanitaria.</p> <p>"linagliptin OR vildagliptin OR dipeptidyl peptidase-4 inhibitor OR DPP-4 "</p> <p>No se encontraron publicaciones</p>	ETS: 01
NIHR	<p>"empagliflozin monotherapy"</p> <p>Filters: Journal Health Technology Assessment</p>	RS: 01

Para adultos con diabetes tipo 2 que experimentan inadecuado control glucémico con la monoterapia con metformina, ¿cuál es la eficacia y la seguridad comparativas del uso de glimepirida, glibenclamida y gliclazida asociada a metformina como medicamentos de segunda línea?



Base de datos	Términos de Búsqueda	Resultado
CADTH	"glimpiride AND type 2 diabetes" Filters: Product Line: Health Technology Assessment : 01 Product line: Therapeutic Review: 01 No se consideran porque hacen la evaluación de todos los antidiabéticos de segunda línea como clase de medicamentos Product line: Rapid response: 02, una respuesta rápida publicada en el 2011 y la actualización del 2015, para el análisis se considera esta última.	Respuesta rápida: 01
OMS	EML Section 18.5 – Insulin and other medicines used for diabetes	01
PUBMED	("Glyburide"[Mesh] AND "glimpiride" [Supplementary Concept])OR ("Gliclazide"[Mesh]) Referencias: 928 Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis: 14	Revisiones sistemáticas: 02

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Diabetes mellitus tipo 2¹⁸

La diabetes mellitus de tipo 2 es una enfermedad progresiva que se caracteriza por deficiencias en la secreción de insulina y en su acción, que conducen a un metabolismo alterado de la glucosa y desórdenes metabólicos relacionados. Aunque las etiologías de la diabetes de tipo 1 y la diabetes de tipo 2 difieren drásticamente, ambas conducen a estados hiperglucémicos y ambas comparten complicaciones macrovasculares (cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) y microvasculares comunes (retinopatía, nefropatía y neuropatía).

Epidemiología

La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés – *International Diabetes Federation*¹⁹ refiere que en los países de altos ingresos, se calcula que aproximadamente entre un 87% y un 91% del total de personas con diabetes tiene diabetes tipo 2, del 7% al 12% tiene diabetes tipo 1 y del 1% al 3% tiene otros tipos de diabetes. En gran parte de los países de altos ingresos, la mayoría de los niños y adolescentes que desarrollan diabetes tiene diabetes tipo 1. No se han estudiado en detalle los porcentajes relativos a la diabetes tipo 1 y tipo 2 en países de ingresos bajos y medios. Se calcula que alrededor de 425 millones de personas en todo el mundo, o el 8,8% de los adultos de 20 a 79 años, tienen diabetes. Alrededor del 79% vive en países de ingresos bajos y medios. El número de personas con diabetes alcanza los 451 millones si la edad se amplía al intervalo de 18 a 99 años. Si estas tendencias continúan, para el año 2045, 693 millones de personas de 18 a 99 años, o 629 millones de personas de 20 a 79 años, tendrán diabetes. El mayor aumento se producirá en las regiones en donde la economía está pasando de un nivel de ingresos bajos a otro de ingresos medios. Hace varias décadas que los cálculos sobre diabetes reflejan un aumento de las

¹⁸ Best Practice. Type 2 diabetes in adults. [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

¹⁹ International Diabetes Federation, Eighth edition 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: www.diabetesatlas.org

cifras. Se calcula que más de un tercio de los casos de diabetes se debe al crecimiento y envejecimiento de la población, un 28% a un aumento de la prevalencia por edades y un 32% a la interacción de estos dos factores. También hay un impacto económico de la diabetes, con un gasto anual de 727 000 millones de USD por parte de las personas con diabetes sólo en asistencia sanitaria, lo que corresponde a uno de cada ocho dólares empleados en sanidad.

En el Perú, la DM afecta al 7% de la población. La DM tipo 2 representa el 96.8% de los casos, la DM tipo 1 tiene una incidencia de 0.4/100000/año y la diabetes gestacional complica el 16% de los embarazos. La prevalencia de la intolerancia a la glucosa es 8.11% y la glucosa alterada de ayunas de 22.4%. La prevalencia de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico es 34.7%, 17.5% y 25%, respectivamente. El síndrome metabólico es más prevalente en mujeres, adultos mayores, en zonas urbanas y de baja altitud. La DM es la octava causa de muerte, la sexta causa de ceguera y la primera de enfermedad renal crónica y de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores. El 31.5% de infartos cardíacos y el 25% de los accidentes cerebrovasculares ocurren en diabéticos. Las infecciones, emergencias por diabetes y las alteraciones cardiovasculares son las principales causas de hospitalización con una mortalidad <10%, debida principalmente a infecciones, ERC y ACV. Menos del 30% de los pacientes tratados tienen una HBA1C < 7%²⁰

Etiología:²¹

La diabetes de tipo 2 muchas veces se presenta con antecedentes de predisposición genética y se caracteriza por resistencia a la insulina y una deficiencia relativa de insulina. La resistencia a la insulina se agrava por el envejecimiento, la inactividad física y el sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] 25 a 29.9kg/m²) o la obesidad (IMC >30kg/m²). En los pacientes obesos, la pérdida de peso muchas veces reduce el grado de resistencia a la insulina y puede retrasar la aparición de la diabetes o reducir la gravedad de la diabetes y, por lo tanto, reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. La resistencia a la insulina afecta principalmente el hígado, los músculos y los adipocitos, y se caracteriza por desórdenes complejos en los receptores celulares, la función de la glucocinasa intracelular y otros procesos metabólicos intracelulares. La complejidad y variedad de estos desórdenes intracelulares sugiere que lo que ahora se clasifica como diabetes de tipo 2 podría ser en realidad un grupo más grande de enfermedades por definir en el futuro.

Fisopatología:²²

El mecanismo preciso por el cual el estado metabólico diabético conduce a complicaciones microvasculares y macrovasculares se entiende solamente en parte, pero probablemente implique presión arterial y glucemia no controladas, lo cual aumenta el riesgo de complicaciones microvasculares como la retinopatía y la nefropatía. Los mecanismos pueden implicar defectos en la aldosa reductasa y otras vías metabólicas,

²⁰ Villena, JE. Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú. DIAGNOSTICO Vol. 55(4) Octubre-Diciembre 2016.

²¹ Best Practice. Type 2 diabetes in adults. [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

²² Best Practice. Type 2 diabetes in adults. [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

daño de los tejidos por acumulación de productos resultantes de la glucación y otros mecanismos. Con respecto a las complicaciones macrovasculares, presión arterial alta y riesgo de aumento en la glucosa, pero también alteraciones en los lípidos y el consumo de tabaco, una teoría unificadora postula la existencia de un síndrome metabólico que incluye diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemias y obesidad y predispone a cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica. Sin embargo, no se acepta universalmente que esta teoría ofrezca mayor utilidad clínica que la evaluación de los factores individuales de riesgo cardiovascular.

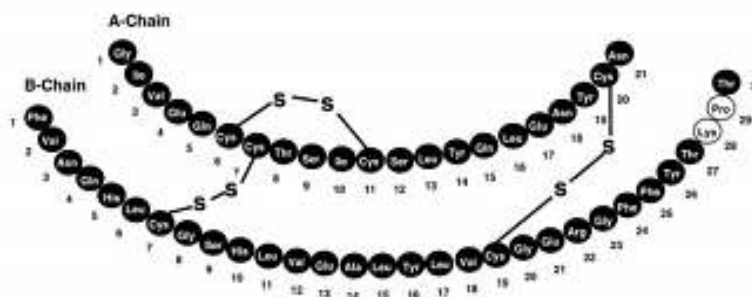
Diagnóstico:²³

La diabetes de tipo 2 generalmente se diagnostica a partir de un cribado. Se precede por un estado de prediabetes, que se define por un solo análisis de glucosa plasmática en ayunas con resultado de 5.6 a 6.9mmol/L (100-125mg/dL) o una prueba de HbA1c con resultado de 39-48mmol/mol (5.7% a 6.5%) en ausencia de diabetes. El diagnóstico de la diabetes se basa en 2 valores confirmados de: un nivel de glucosa plasmática en ayunas de >6.9mmol/L (125mg/dL); HbA1c de 48mmol/mol (6.5%) o mayor; o (con menos frecuencia) resultados de las pruebas de tolerancia a la glucosa anormales, o unos niveles de glucosa plasmática aleatoria de ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL) más síntomas de hiperglucemia.

V. DESCRIPCION DE LOS MEDICAMENTOS

INSULINA LISPRO^{24,25}

Insulina lispro es un análogo de insulina humana de acción rápida utilizado para reducir la glucosa en sangre. Se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando una cepa de laboratorio no patógena de *Escherichia coli*. La insulina lispro difiere de la insulina humana en que el aminoácido prolina en la posición B28 se reemplaza por lisina y la lisina en la posición B29 se reemplaza por prolina. Químicamente, es un análogo de insulina humana Lys (B28), Pro (B29) y tiene la fórmula empírica C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆ y un peso molecular de 5808, ambos idénticos a los de la insulina humana.



²³ Best Practice. Type 2 diabetes in adults. [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

²⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). HUMALOG® (Insulin lispro) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁵ European Medicines Agency (EMA). HUMALOG® (Insulin lispro) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción: La regulación del metabolismo de la glucosa es la actividad principal de las insulinas y los análogos de insulina, incluida la insulina lispro. Las insulinas reducen la glucosa en sangre al estimular la absorción de glucosa periférica por el músculo esquelético y la grasa, y al inhibir la producción de la glucosa hepática. Las insulinas inhiben la lipólisis y la proteólisis, y mejoran la síntesis de proteínas.

b. FARMACOCINETICA

Absorción y biodisponibilidad: Los estudios en voluntarios sanos y pacientes con diabetes demostraron que insulina lispro se absorbe más rápidamente que la insulina humana regular. En voluntarios sanos que recibieron dosis subcutáneas de insulina lispro que varían de 0.1 a 0.4 unidades/kg, los niveles séricos máximos se observaron 30 a 90 minutos después de la dosificación. Cuando los voluntarios sanos recibieron dosis equivalentes de insulina humana regular, los niveles máximos de insulina se produjeron entre 50 y 120 minutos después de la dosificación. Se observaron resultados similares en pacientes con diabetes tipo 1.

Insulina lispro 100U/mL se absorbió a una tasa consistentemente más rápida que la insulina humana regular en voluntarios varones sanos a los que se administraron 0,2 unidades/kg en sitios subcutáneos abdominales, deltoides o femorales. Después que insulina lispro se administró en el abdomen, los niveles de fármaco en suero fueron más altos y la duración de la acción fue ligeramente más corta que después de la administración deltoides o del muslo. La biodisponibilidad de insulina lispro es similar a la de la insulina humana regular. Inclusive, la biodisponibilidad absoluta después de la inyección subcutánea varía del 55% al 77% con dosis entre 0,1 a 0,2 unidades/kg.

Los resultados de un estudio en sujetos sanos demostraron que insulina lispro 200U/mL es bioequivalente a insulina lispro 100U/mL después de la administración de una única dosis de 20 unidades.

La mediana del área bajo la curva de concentración sérica de tiempo de insulina observada desde el tiempo cero hasta el infinito fue de 2360 pmol h/L y 2390 pmol h/L para insulina lispro 200U/mL e insulina lispro 100U/mL, respectivamente. La concentración media de insulina en suero máxima correspondiente fue de 795 pmol/L y 909 pmol/L para insulina lispro 200U/mL e insulina lispro 100U/mL, respectivamente. La mediana del tiempo medio hasta la concentración máxima fue de 1,0 hora para ambas formulaciones.

Distribución: Cuando se administró por vía intravenosa en forma de inyecciones en bolo de 0.1 y 0.2 U/kg en dos grupos separados de sujetos sanos, la mediana del volumen de distribución de insulina lispro pareció disminuir con el aumento de la dosis (1.55 y 0.72 L/kg, respectivamente) en contraste con la insulina humana regular para la cual, el volumen de distribución fue comparable entre los dos grupos de dosis (1.37 y 1.12 L/kg para dosis de 0.1 y 0.2 U/kg, respectivamente).

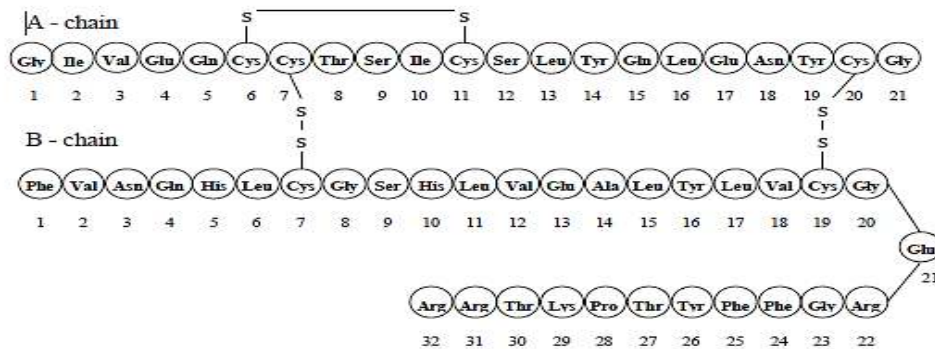
Metabolismo: No se han realizado estudios en el metabolismo humano. Sin embargo, los estudios en animales indican que el metabolismo de insulina lispro es idéntico al de la insulina humana regular.

Eliminación: Después de la administración subcutánea de insulina lispro, el $t_{1/2}$ es más corta que la de la insulina humana regular (1 versus 1,5 horas, respectivamente). Cuando se administró por vía intravenosa, insulina lispro e insulina humana regular demostraron una depuración dosis-dependiente similar, con un aclaramiento promedio de

21.0mL/min/kg y 21.4mL/min/kg, respectivamente (dosis de 0.1 unidad/kg) y 9.6mL/min/kg y 9.4mL/min/kg, respectivamente (dosis de 0,2 unidades/kg). En consecuencia, insulina lispro demostró una mediana del $t_{1/2}$ de 0,85 horas (51 minutos) y 0,92 horas (55 minutos), respectivamente, para dosis de 0,1 unidades/kg y 0,2 unidades/kg, y la media de insulina humana regular $t_{1/2}$ fue de 0,79 horas (47 minutos) y 1.28 horas (77 minutos), respectivamente para dosis de 0.1 unidad/kg y 0.2 unidades/kg.

INSULINA GLARGINA^{26,27}

Insulina glargina es un análogo de insulina humana recombinante que es un agente reductor de la glucemia de acción prolongada (hasta 24 horas de duración), parenteral. La insulina glargina se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando una cepa de laboratorio no patógena de *Escherichia coli* (K12) como organismo de producción. La insulina glargina difiere de la insulina humana en que el aminoácido asparagina en la posición A21 se reemplaza por glicina y se agregan dos argininas al extremo C de la cadena B. Químicamente, es 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-insulina humana.



a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción: La actividad principal de la insulina, incluida la insulina glargina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen los niveles de glucosa en sangre al estimular la captación periférica de glucosa, especialmente por el músculo esquelético y la grasa, y al inhibir la producción de glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y mejora la síntesis de proteínas.

b. FARMACOCINETICA

Absorción y biodisponibilidad: Después de la inyección subcutánea de insulina glargina en sujetos sanos y en pacientes diabéticos, las concentraciones séricas de insulina indicaron una absorción más lenta y mucho más prolongada y un perfil de concentración/tiempo relativamente constante durante 24 horas sin pico pronunciado en comparación con la insulina humana NPH. Las concentraciones fueron así consistentes con el perfil temporal de la actividad farmacodinámica de la insulina glargina.

Después de la inyección subcutánea de 0.3UI/kg de insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 1 se ha demostrado un perfil de concentración/tiempo relativamente

²⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA). LANTUS® (Insulin glargine) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁷ European Medicines Agency (EMA). LANTUS® (Insulin glargine) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

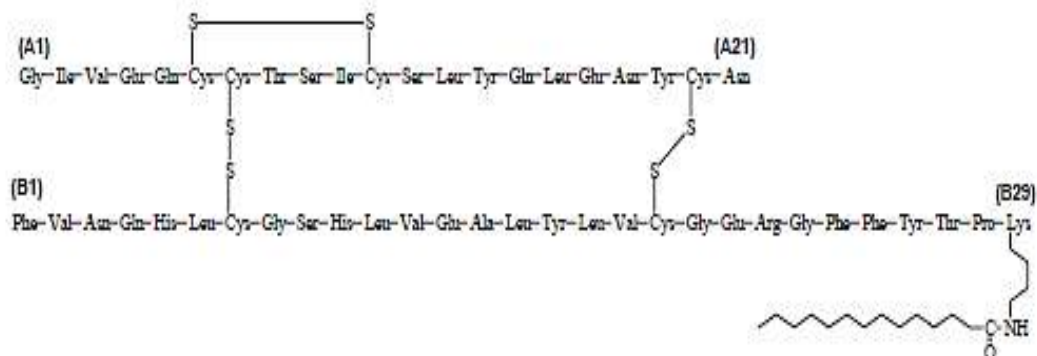
constante. La duración de la acción después de la administración subcutánea abdominal, deltoidea o del muslo fue similar.

Metabolismo: La insulina glargina es parcialmente metabolizada en la terminación carboxil de la cadena Beta con la formación de dos metabolitos activos, M1 (21A-Gly-insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr insulina). El principal compuesto circulante en plasma, es el metabolito M1. La exposición a M1 incrementa con la dosis administrada de la insulina glargina. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de insulina glargina se basa principalmente en la exposición a M1. En la mayoría de los sujetos no se detectaron insulina glargina y su metabolito M2 y cuando fueron detectados, sus concentraciones fueron independientes de la dosis administrada.

INSULINA DETEMIR^{28,29}

Insulina detemir es un análogo de insulina basal de acción prolongada, con una duración de acción de hasta 24 horas, producido por un proceso que incluye la expresión de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae* seguido de modificación química.

La insulina detemir difiere de la insulina humana en que se ha omitido el aminoácido treonina en la posición B30 y se ha unido una cadena de ácido graso C14 al aminoácido B29. Insulina detemir tiene una fórmula molecular de $C_{267}H_{402}O_{76}N_{64}S_6$



a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

La actividad principal de la insulina detemir es la regulación del metabolismo de la glucosa. Las insulinas, incluida la insulina detemir, ejercen su acción específica a través de la unión a los receptores de insulina. La insulina unida al receptor reduce la glucosa sanguínea al facilitar la absorción celular de glucosa en el músculo esquelético y la grasa, y al inhibir la producción de glucosa del hígado. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y mejora la síntesis de proteínas.

b. FARMACOCINETICA

Absorción: La concentración máxima en suero se alcanza entre 6 y 8 horas después de la administración. Si la insulina detemir se administra dos veces diarias, la estabilización de la concentración en suero se alcanza después de la administración de 2–3 dosis. La

²⁸ U.S. Food and Drug Administration (FDA). LEVEMIR® (Insulin detemir) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁹ European Medicines Agency (EMA). LEVEMIR® (Insulin detemir) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

variación intraindividual en la absorción es menor con insulina detemir que con otros preparados de insulina basal. La biodisponibilidad absoluta de insulina detemir administrada por vía subcutánea es de aproximadamente un 60%.

Distribución: El volumen de distribución aparente de insulina detemir (aproximadamente 0,1L/kg) indica que la fracción de insulina detemir en la sangre circulante es alta. Los resultados de los estudios de unión a proteínas *in vitro* e *in vivo* sugieren que no existe una interacción clínicamente significativa entre la insulina detemir y los ácidos grasos u otras proteínas ligadas a medicamentos.

Biotransformación: La degradación de la insulina detemir es similar a la de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos.

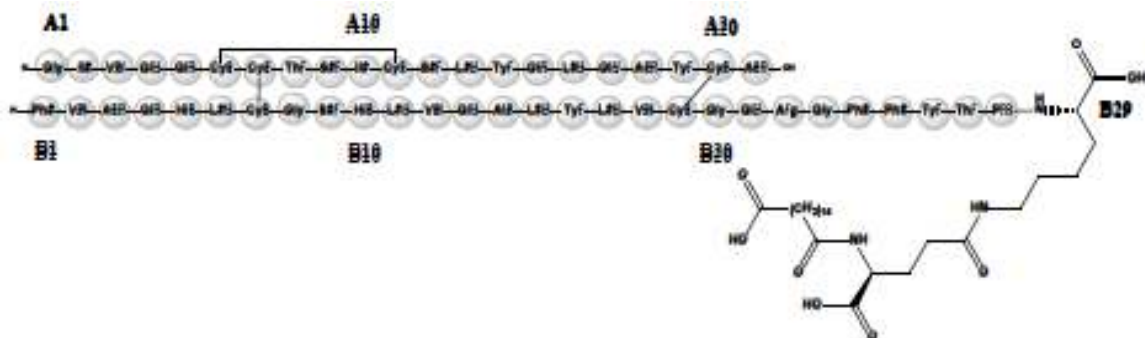
Eliminación: La vida media terminal después de la administración subcutánea es determinada por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. La vida media terminal es de 5 a 7 horas según la dosis.

Linealidad: Después de la administración subcutánea en el rango de dosificación terapéutica se observa una proporcionalidad de la dosis en la concentración en suero (concentración máxima, extensión de la absorción).

No se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre liraglutida e insulina detemir cuando se administra una dosis única de insulina detemir 0,5 unidades/kg con liraglutida 1,8mg en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 2.

INSULINA DEGLUDEC^{30,31}

Insulina detemir es un análogo de insulina basal de acción prolongada para inyección subcutánea. La insulina degludec se produce mediante un proceso que incluye la expresión de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae* seguido de modificación química. La insulina degludec difiere de la insulina humana en que se ha omitido el aminoácido treonina en la posición B30 y se ha agregado una cadena lateral que consiste en ácido glutámico y un ácido graso C16 (nombre químico: LysB29 (Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des (B30) insulina humana).



³⁰ U.S. Food and Drug Administration (FDA). TRESIBA® (Insulin degludec) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³¹ European Medicines Agency (EMA). TRESIBA® (Insulin degludec) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

La insulina degludec se une específicamente al receptor de la insulina humana y produce los mismos efectos farmacológicos que ésta.

El efecto hipoglucemiante de la insulina se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas, y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa.

Insulina degludec es una insulina basal que forma multi-hexámeros cuando se inyecta en el tejido subcutáneo, dando lugar a la formación de un depósito desde el que se absorbe a la circulación de forma continuada y lenta, produciendo el efecto hipoglucemiante plano y estable de insulina degludec.

b. FARMACOCINETICA

Absorción: Tras la inyección subcutánea, se forman multi-hexámeros solubles y estables que crean un depósito de insulina en el tejido subcutáneo. Los monómeros de insulina degludec se separan gradualmente de los multi-hexámeros, dando como resultado un paso lento y continuo de insulina degludec a la circulación. La concentración en suero en estado estacionario se alcanza a los 2–3 días de la administración diaria de insulina degludec. A lo largo de un periodo de 24 horas con el tratamiento de una vez al día, la exposición de la insulina degludec se distribuyó uniformemente entre las primeras y las segundas 12 horas.

Distribución: La afinidad de la insulina degludec con la albúmina en suero corresponde a una unión con proteínas plasmáticas de > 99% en plasma humano.

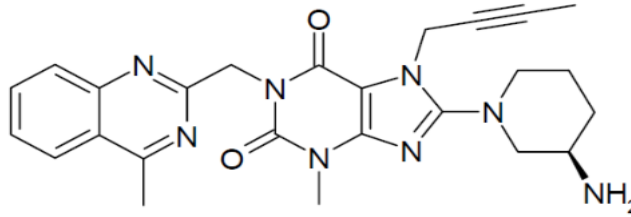
Biotransformación: La degradación de la insulina degludec es similar a la de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos.

Eliminación: La vida media después de la administración subcutánea de insulina degludec está determinada por la velocidad de absorción desde el tejido subcutáneo. La vida media de insulina degludec es aproximadamente de 25 horas, con independencia de la dosis.

Linealidad: La proporcionalidad de la dosis en la exposición total se observa tras la administración subcutánea dentro del rango de dosis terapéutico. En comparación directa, los requisitos de bioequivalencia se cumplen para insulina degludec 100 unidades/mL e insulina degludec 200 unidades/mL (basándose en AUC IDeg, τ , SS y Cmax, IDeg, SS).

Edad avanzada, raza, insuficiencia renal y hepática: No hay diferencias en la farmacocinética de la insulina degludec entre pacientes de edad avanzada y adultos más jóvenes, entre razas o entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica: Las propiedades farmacocinéticas de la insulina degludec en niños (1-11 años) y adolescentes (12-18 años) en estado estacionario, fueron comparables con las de los adultos con diabetes mellitus tipo 1. La exposición total tras una sola dosis fue, sin embargo, más alta en niños y adolescentes que en adultos con diabetes tipo 1.

LINAGLIPTINA^{32,33}**a. FARMACODINAMIA**Mecanismo de acción

Linagliptina es un inhibidor de DPP-4, una enzima que degrada las hormonas incretinas como el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Por lo tanto, la linagliptina aumenta las concentraciones de hormonas incretinas activas, estimulando la liberación de insulina de una manera dependiente de la glucosa y disminuyendo los niveles de glucagón en la circulación. Ambas hormonas incretinas están involucradas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las hormonas incretinas se secretan a bajo nivel basal durante todo el día y los niveles aumentan inmediatamente después de la ingesta de comida. GLP-1 y GIP aumentan la biosíntesis y secreción de insulina de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, lo que resulta en una reducción en la producción de glucosa hepática.

b. FARMACOCINETICA

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30%. La administración concomitante de linagliptina con una comida rica en grasas prolongó el tiempo para alcanzar la C_{max} en 2 horas y disminuyó la C_{max} en un 15%, pero no se observó ninguna influencia sobre el AUC 0-72h. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de C_{max} y T_{max}; por lo tanto, la linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: Como resultado de la unión tisular, el volumen aparente de distribución medio en estado estacionario tras una dosis única de 5mg de linagliptina intravenosa en individuos sanos es de aproximadamente 1.110 litros, lo que indica que la linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de la linagliptina a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99% a 1nmol/L hasta el 75-89% a ≥ 30 nmol/L, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 con una concentración creciente de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80% de la linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4; de ahí que el 30-20% estuviera en plasma de forma no combinada.

Biotransformación: Tras una dosis oral de 10mg de [¹⁴C] linagliptina, aproximadamente el 5% de la radioactividad se excretó por la orina. El metabolismo desempeña un papel

³² U.S. Food and Drug Administration (FDA). TRADJENTA® (Linagliptin) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

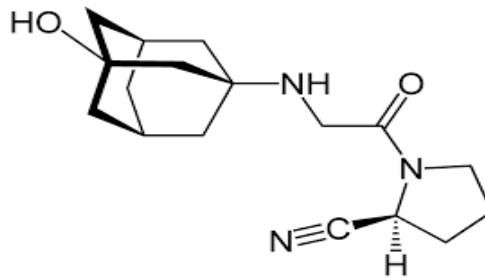
³³ European Medicines Agency (EMA). TRADJENTA® (Linagliptin) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

secundario en la eliminación de la linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13,3% de linagliptina en estado estacionario, que se observó que era inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la linagliptina.

Eliminación: Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85% de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (80%) o en la orina (5%) durante los 4 días siguientes a la administración. El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70mL/min.

VILDAGLIPTINA³⁴

Vildagliptina, un miembro del grupo de los potenciadores incretínicos (de los islotes pancreáticos), es un inhibidor potente y selectivo de la DPP-4.



a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

La administración de vildagliptina da lugar a una inhibición rápida y completa de la actividad de la DPP-4, lo que origina un aumento de los niveles endógenos postprandiales y en ayunas de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa).

Efectos farmacodinámicos:

Mediante el aumento de los niveles endógenos de las hormonas incretinas, vildagliptina potencia la sensibilidad a la glucosa de las células beta, favoreciendo la secreción de insulina dependiente de glucosa. El tratamiento con dosis de vildagliptina de 50-100mg al día en pacientes con DM2 mejoró de forma significativa los marcadores de la función de las células beta, incluyendo el HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β*), el cociente proinsulina/insulina y las medidas de sensibilidad de las células beta en el test de tolerancia a la comida con muestreo múltiple. En individuos no diabéticos, vildagliptina no estimula la secreción de insulina ni reduce los niveles de glucosa.

Mediante el aumento de los niveles de GLP-1, vildagliptina también potencia la sensibilidad de las células alfa a la glucosa, adecuando mejor la secreción de glucagón en función de la glucosa.

Al aumentar los niveles de la hormona incretina y con ello potenciar el aumento del cociente insulina/glucagón durante la hiperglucemia, disminuye la liberación hepática de glucosa en la fase postprandial o en ayunas, consiguiendo una reducción de la glucemia.

³⁴ European Medicines Agency (EMA). GALVUS ® (Vildagliptina) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



El efecto de retraso sobre el vaciado gástrico, conocido cuando aumentan los niveles de GLP-1, no se observa con el tratamiento con vildagliptina.

b. FARMACOCINETICA

Absorción

Tras la administración de una dosis por vía oral en ayunas, vildagliptina se absorbe rápidamente y se observan concentraciones plasmáticas máximas a las 1,7 horas. La comida retrasa ligeramente el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima a las 2,5 horas, pero no modifica la exposición global determinada por el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC). La administración de vildagliptina con la comida da lugar a una disminución de la C_{max} (19%). Sin embargo, la magnitud del cambio no es clínicamente significativa, por ello vildagliptina puede administrarse con o sin comida. La biodisponibilidad absoluta es del 85%.

Distribución

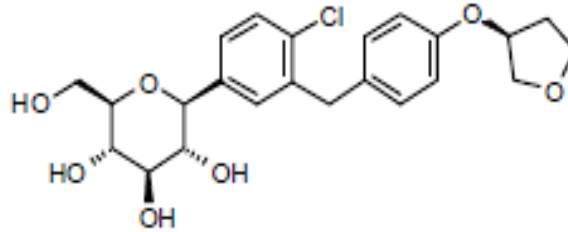
La unión a proteínas plasmáticas de vildagliptina es baja (9,3%) y vildagliptina se distribuye equitativamente entre el plasma y los eritrocitos. El volumen de distribución medio de vildagliptina en estado estacionario tras la administración intravenosa (V_{ss}) es 71 litros, lo que sugiere una distribución extravascular.

Biotransformación

El metabolismo es la principal vía de eliminación de vildagliptina en humanos, afectando a un 69% de la dosis. El metabolito principal (LAY 151), farmacológicamente inactivo, se obtiene por hidrólisis del grupo ciano y representa un 57% de la dosis, seguido de los productos de la hidrólisis amídica y del glucurónido (BQS867) (4% de la dosis). Los datos *in vitro* en microsomas de riñón humanos sugieren que el riñón podría ser uno de los principales órganos que contribuyan a la hidrólisis de vildagliptina a su principal metabolito inactivo, LAY151. La DPP-4 participa parcialmente en la hidrólisis de vildagliptina, según un estudio *in vivo* en ratas con deficiencia en DPP-4. Vildagliptina no se metaboliza por las enzimas del CYP 450 en grado cuantificable alguno. En consecuencia, no es previsible que el aclaramiento metabólico de vildagliptina se vea afectado por la administración concomitante de medicamentos que sean inhibidores o inductores de las enzimas del CYP 450. Estudios *in vitro* han demostrado que vildagliptina no inhibe/induce las enzimas del CYP 450. Por ello, no es probable que vildagliptina afecte al aclaramiento metabólico de medicamentos administrados concomitantemente y metabolizados por las isoenzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP, 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5.

Eliminación

Tras la administración por vía oral de [¹⁴C] vildagliptina, aproximadamente el 85% de la dosis se excretó en la orina y el 15% de la dosis se recuperó en las heces. La excreción renal de vildagliptina inalterada representó un 23% de la dosis administrada por vía oral. Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, el aclaramiento plasmático total y renal de vildagliptina es de 41 y 13L/h, respectivamente. La semivida de eliminación tras la administración intravenosa es de aproximadamente 2 horas. La semivida de eliminación tras la administración oral es de aproximadamente 3 horas.

EMPAGLIFLOZINA^{35,36}**a. FARMACODINAMIA**Mecanismo de acción

Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente (IC₅₀ de 1,3nmol) del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Empagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es 5.000 veces más selectivo para el SGLT2 que para el SGLT1, el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa en el intestino. El SGLT2 se encuentra altamente expresado en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos es inexistente o muy baja. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa.

La empagliflozina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 al reducir la reabsorción renal de glucosa. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo glucurético depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. La inhibición del SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia conduce a un exceso de excreción de glucosa por la orina. Además, el inicio de la administración de empagliflozina aumenta la excreción de sodio, que da lugar a diuresis osmótica y a un volumen intravascular reducido.

La empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como posprandiales. El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía de la insulina, y esto contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia. Se observó una mejora de los marcadores indirectos de la función de las células beta, incluido el Modelo Homeostático β para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA- β). Además, la excreción de glucosa por la orina desencadena una pérdida de calorías, que se asocia a una pérdida de grasa corporal y a una reducción de peso corporal. La glucosuria observada con empagliflozina se ve acompañada por una diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial. La glucosuria, natriuresis y diuresis osmótica observada con empagliflozina pueden contribuir a la mejora en los resultados cardiovasculares.

b. FARMACOCINETICAAbsorción

Después de la administración oral, empagliflozina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de t_{max} de 1,5 horas después de la dosis. Después, las concentraciones plasmáticas disminuyeron de

³⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). JARDIANCE® (Empagliflozin) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³⁶ European Medicines Agency (EMA). JARDIANCE® (Empagliflozin) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

forma bifásica con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. La AUC plasmática media en estado estacionario y la C_{max} fueron de 1.870nmol.h/L y 259nmol/L con empagliflozina 10mg y de 4.740 nmol.h/L y 687 nmol/L con empagliflozina 25mg una vez al día. La exposición sistémica de empagliflozina aumentó de forma proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única y de estado estacionario de empagliflozina fueron similares, lo que sugiere una farmacocinética lineal respecto al tiempo. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes tipo 2.

La administración de empagliflozina 25mg después de la ingesta de una comida rica en grasas y alta en calorías dio lugar a una exposición ligeramente inferior; la AUC disminuyó en aproximadamente el 16% y la C_{max} disminuyó en aproximadamente un 37% en comparación con las condiciones de ayunas. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de la empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, por lo que la empagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

En base al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que el volumen de distribución aparente en estado estacionario era de 73,8 litros. Después de la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a voluntarios sanos, la distribución de los glóbulos rojos fue de aproximadamente un 37% y la unión a proteínas plasmáticas, del 86%.

Biotransformación

No se detectaron metabolitos importantes de empagliflozina en el plasma humano y los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónidos (2-, 3- y 6-O glucurónido). La exposición sistémica de cada metabolito fue inferior al 10% del material total relacionado con el fármaco. Los estudios *in vitro* sugirieron que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

Eliminación

En base al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que la semivida de eliminación terminal aparente de la empagliflozina era de 12,4 horas y que el aclaramiento oral aparente era de 10,6 L/hora. Las variabilidades interindividual y residual para el aclaramiento oral de empagliflozina fueron del 39,1% y del 35,8%, respectivamente. Con una pauta posológica de una vez al día, las concentraciones plasmáticas de empagliflozina en estado estacionario se alcanzaron en la quinta dosis. Acorde con la semivida, en el estado estacionario se observó una acumulación de hasta el 22% de acumulación con respecto al AUC plasmática. Tras la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a voluntarios sanos, aproximadamente el 96% del fármaco se eliminó por las heces (41%) o la orina (54%).

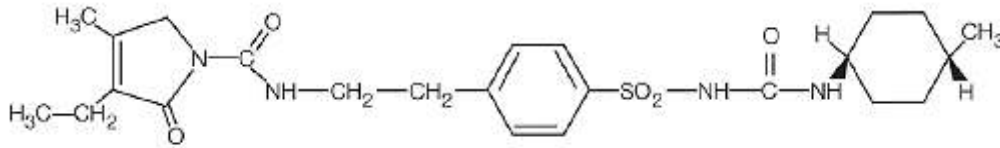
GLIMEPIRIDA^{37,38}

Es una sulfonilurea oral que contiene el ingrediente activo glibeipirida. Químicamente, glibeipirida se identifica como 1-[[p- [2- (3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolina-1-carboxamido)

³⁷ U.S. Food and Drug Administration (FDA). AMARYL ® (Glibeipiride) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³⁸ European Medicines Agency (EMA). AMARYL ® (Glibeipiride) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

etil] fenil] sulfonil] -3- (trans-4- metilciclohexil) urea (C₂₄H₃₄N₄O₅S) con un peso molecular de 490.62.



a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción:

La glimepirida reduce principalmente la glucosa en sangre al estimular la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. Las sulfonilureas se unen al receptor de sulfonilurea en la membrana plasmática de las células beta pancreáticas, lo que conduce al cierre del canal de potasio sensible al ATP, estimulando así la liberación de insulina.

b. FARMACOCINETICA

Absorción

Los estudios con dosis orales únicas de glimepirida en sujetos sanos y con múltiples dosis orales en pacientes con diabetes tipo 2 mostraron las concentraciones máximas del fármaco (C_{max}) 2 a 3 horas después de la dosis. Cuando se administró glimepirida con las comidas, la C_{max} y el AUC promedio (área debajo de la curva) disminuyeron en un 8% y un 9%, respectivamente.

Glimepirida no se acumula en el suero después de una administración múltiple. La farmacocinética de glimepirida no difiere entre sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2. El aclaramiento de glimepirida después de la administración oral no cambia en el rango de dosis de 1mg a 8mg, lo que indica una farmacocinética lineal. En sujetos sanos, las variabilidades intra e interindividuales de los parámetros farmacocinéticos de glimepirida fueron 15-23% y 24-29%, respectivamente.

Distribución:

Después de la administración intravenosa en sujetos sanos, el volumen de distribución (V_d) fue 8.8L (113mL/kg), y el aclaramiento corporal total (CL) fue de 47.8mL/min. La unión a proteínas fue mayor que 99.5%.

Metabolismo:

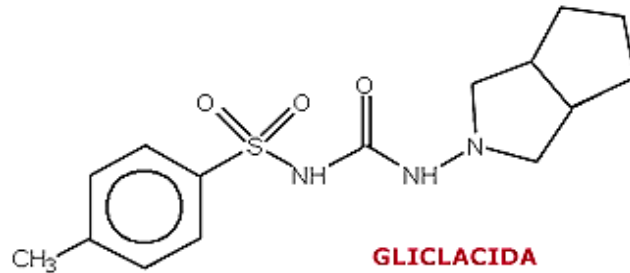
La glimepirida se metaboliza mediante biotransformación oxidativa después de una dosis intravenosa u oral. Los principales metabolitos son el derivado de ciclohexil hidroxi metilo (M1) y el derivado de carboxilo (M2). El citocromo P450 2C9 participa en la biotransformación de glimepirida a M1. M1 se metaboliza adicionalmente a M2 por una o varias enzimas citosólicas. M2 está inactivo. En animales, M1 posee alrededor de 1/3 de la actividad farmacológica de glimepirida, pero no está claro si M1 produce efectos clínicamente significativos sobre la glucosa en sangre en humanos.

Excreción:

Cuando C-glimepirida se administró por vía oral a 3 sujetos sanos, aproximadamente el 60% de la radioactividad total se recuperó en la orina en 7 días. M1 y M2 representaron el

80-90% de la radioactividad recuperada en la orina. La proporción de M1 a M2 en la orina fue de aproximadamente 3:2 en dos sujetos y 4:1 en un sujeto. Aproximadamente el 40% de la radiactividad total se recuperó en las heces. M1 y M2 representaron aproximadamente el 70% (la relación de M1 a M2 era 1:3) de la radioactividad recuperada en las heces. Ningún medicamento original se recuperó de la orina o las heces. Después de la administración intravenosa en los pacientes, no se observó una excreción biliar significativa de glimepirida o su metabolito M1.

GLICLAZIDA³⁹



Grupo farmacoterapéutico: Derivados de las sulfonilureas, código ATC: A10BB09

a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción:

La gliclazida es una sulfonilurea hipoglucemiante, fármaco antidiabético oral, que se diferencia de otros compuestos similares por contener un N en el anillo heterocíclico con un enlace endocíclico. La gliclazida reduce la glucemia estimulando la secreción de insulina por las células β de los islotes de Langerhans. El aumento de la secreción de insulina postprandial y de péptido C persiste después de dos años de tratamiento. Además de estas propiedades metabólicas, la gliclazida tiene propiedades hemovasculares.

La gliclazida restaura el primer pico de secreción de la insulina en respuesta a la ingesta de glucosa y aumenta la segunda fase de la secreción de insulina. Se observa un aumento significativo en la respuesta de la insulina después de la estimulación inducida por una comida o por glucosa.

b. FARMACOCINETICA

Absorción

Los niveles plasmáticos aumentan progresivamente durante las primeras 6 horas, alcanzando una meseta entre seis y doce horas después de la administración. La variabilidad intraindividual es baja. La gliclazida se absorbe totalmente. La ingesta de alimentos no afecta la tasa o el grado de absorción.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 95%. El volumen de distribución es de alrededor de 30 litros. Una administración única diaria de gliclazida 30mg mantiene concentraciones plasmáticas eficaces de gliclazida durante 24 horas.

³⁹ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). DIAMICRON ® (Gliclazida) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>



Metabolismo o Biotransformación

La gliclazida se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta por la orina: en orina se detecta menos del 1 % del fármaco sin metabolizar. No se han detectado metabolitos activos en plasma.

Eliminación

La vida media de eliminación de la gliclazida varía entre 12 y 20 horas.

Linealidad/No linealidad

La relación entre la dosis administrada hasta 120mg y el área bajo la curva de concentración-tiempo es lineal.

Poblaciones Especiales

No se han observado modificaciones clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos en los pacientes ancianos.

VI. TRATAMIENTO

a. **SUMARIOS**

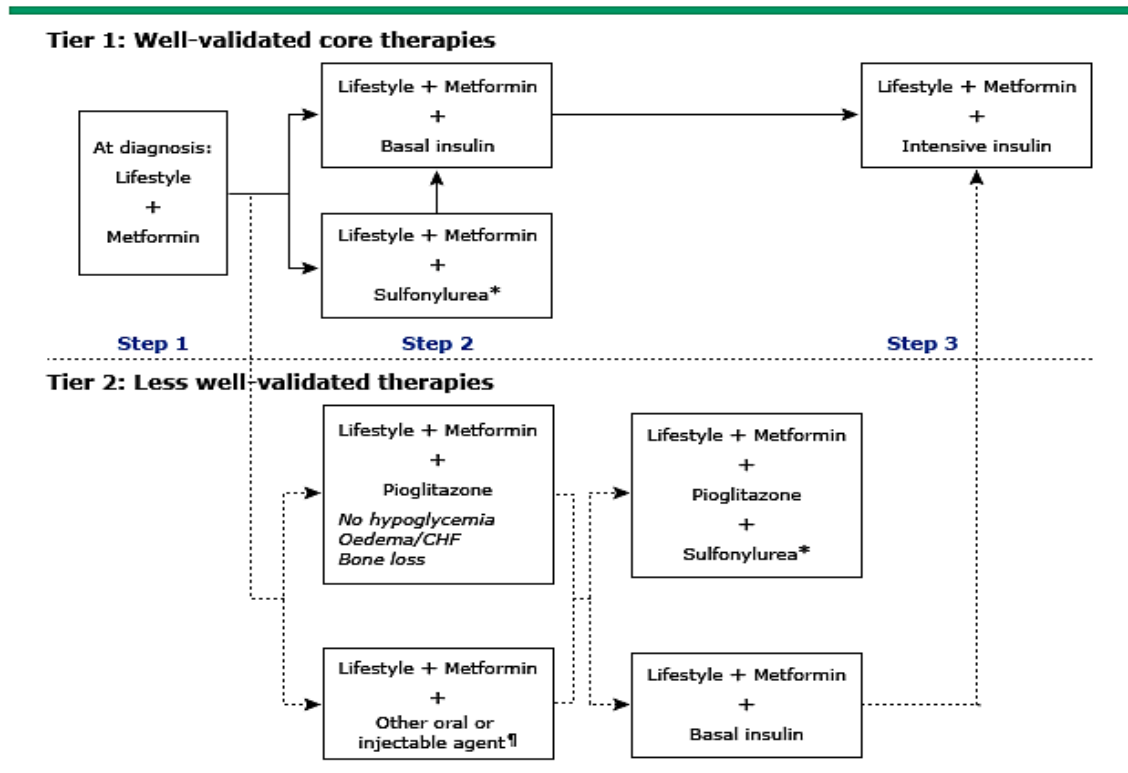
UPTODATE. *Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus (2018)*⁴⁰. Los autores de este sumario en UpToDate recomiendan lo siguiente:

- El tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 incluye educación, con énfasis en los cambios en el estilo de vida, incluida la dieta, el ejercicio y la reducción de peso, cuando corresponda. En ausencia de contraindicaciones, la metformina suele ser la terapia farmacológica inicial para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2.
- Después de una respuesta inicial exitosa a la terapia oral, la mayoría de los pacientes no logran mantener los niveles objetivo de hemoglobina glicosilada (A1C). Los autores recomiendan la adición de un segundo medicamento para lograr el objetivo de tratamiento (A1C <7 por ciento) (ver algoritmo). Esta decisión generalmente se toma después de dos o tres meses de terapia inicial.

Los autores señalan que son conscientes que este objetivo no es apropiado para todos los pacientes, especialmente los adultos mayores y aquellos con condiciones comórbidas. Además, el objetivo no es práctico para todos los pacientes, debido a las preferencias del paciente con respecto a la terapia de combinación, particularmente la terapia con insulina.

⁴⁰ McCulloch DK, MD; Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate®. [Literature review current through: Feb 2018]. [Internet]. [Fecha de consulta: Abril 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

ALGORITMO PARA EL MANEJO DE LA DIABETES TIPO 2



CHF: insuficiencia cardíaca congestiva; A1C: hemoglobina glucosilada; GLP-1: péptido-1 similar al glucagón; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; SGLT2: co-transportador de sodio-glucosa 2.

* Sulfonylureas que no sean glibenclamida (gliburida) o clorpropamida.

¶ Los agentes alternativos incluyen: agonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-4, inhibidores de alfa-glucosidasa, inhibidores de SGLT2.

- Fracaso a la monoterapia con metformina: Para pacientes quienes fracasan a la terapia inicial, hay un número de agentes que están disponibles y pueden ser usados con metformina (ver siguiente tabla). Los autores recomiendan el uso de la insulina o las sulfonilureas como los agentes de segunda línea preferidos debido a su eficacia, perfil de efectos secundarios, seguridad a largo plazo y costo relativo.

- ✓ En pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina y A1C > 8.5 por ciento, sugieren la adición de insulina.
- ✓ En pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina (A1C > 7.0 pero ≤ 8.5 por ciento), sugieren agregar una sulfonilurea de acción corta (como glipizida, para reducir el riesgo de hipoglucemia en comparación con las sulfonilureas de acción prolongada).

La adición de repaglinida es una opción alternativa, que puede ser considerada en personas que no alcanzan los objetivos glucémicos con metformina, si hay contraindicaciones para las sulfonilureas o si la preferencia del paciente limita el uso de insulina. Repaglinida se metaboliza principalmente en el hígado, con menos del 10% de excreción renal. Por lo tanto, se puede usar de forma segura en pacientes con enfermedad renal crónica.



Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (sus siglas en inglés GLP-1) pueden ser apropiados en ciertos contextos clínicos, por ejemplo, cuando la pérdida de peso o evitar la hipoglucemia es una consideración principal y el nivel de A1C está cerca del objetivo y el costo no es una barrera importante. Un historial previo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular también podría favorecer la elección de liraglutida como el segundo fármaco que se agregará a la metformina, según los resultados del estudio de liraglutida y resultados cardiovasculares.

Empagliflozina también se puede considerar en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida. Aunque tanto la liraglutida como la empagliflozina parecen disminuir la morbilidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y ECV establecida, el equilibrio entre beneficios y riesgos no se ha examinado a largo plazo. Además, hay pocos datos sobre beneficios y riesgos en pacientes que no han tenido un evento importante de ECV.

Los inhibidores de DPP-4 se pueden considerar como terapia farmacológica complementaria para pacientes que no están controlados adecuadamente con metformina. Sin embargo, la efectividad, el gasto y la experiencia clínica limitada a largo plazo para reducir la glucosa pueden moderar el entusiasmo por estos medicamentos.

La adición de pioglitazona (tiazolidindionas) es también una opción en individuos sin factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o fractura, quienes no logran el control glicémico con solo metformina, si hay contraindicación a sulfonilúreas o la preferencia de los pacientes limitan el uso de sulfonilúreas o insulina. No se recomienda el uso de rosiglitazona, debido a la mayor preocupación sobre sus perfiles lipídicos aterogénicos y un posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. En 2011, las agencias de medicamentos francesas y alemanas suspendieron el uso de pioglitazona debido al potencial aumento del riesgo de cáncer de vejiga y la preocupación que los riesgos generales de la pioglitazona excedan sus beneficios. La EMA, la FDA y los reguladores japoneses retuvieron la acción sobre la pioglitazona a la espera de los resultados de la revisión en curso.

TABLA RESUMEN DE LAS INTERVENCIONES QUE DISMINUYEN LA GLUCOSA

Intervention	Expected decrease in A1C with monotherapy (%)	Advantages	Disadvantages
Step 1: Initial therapy			
Lifestyle change to decrease weight and increase activity	1.0 to 2.0	Broad benefits	Insufficient for most within first year owing to inadequate weight loss and weight regain
Metformin (usually 1700 to 2000 mg per day)	1.0 to 2.0	Weight neutral	GI side effects, contraindicated with renal insufficiency (eGFR <30 mL/min)*
Step 2: Additional therapy			
Insulin (usually with a single daily injection of intermediate- or long-acting insulin initially)	1.5 to 3.5	No dose limit, rapidly effective, improved lipid profile	One to four injections daily, monitoring, weight gain, hypoglycemia, analogues are expensive
Sulfonylurea (shorter-acting agents preferred)	1.0 to 2.0	Rapidly effective	Weight gain, hypoglycemia (especially with glibendamide or chlorpropamide)
GLP-1 agonist (daily to weekly injections)	0.5 to 1.0	Weight loss, reduced cardiovascular mortality (liraglutide, semaglutide) in patients with established CVD	Requires injection, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
Thiazolidinedione	0.5 to 1.4	Improved lipid profile (pioglitazone), potential decrease in MI (pioglitazone)	Fluid retention, HF, weight gain, bone fractures, potential increase in MI (rosiglitazone) and bladder cancer (pioglitazone)
Glinide	0.5 to 1.5†	Rapidly effective	Weight gain, three times/day dosing, hypoglycemia
SGLT2 inhibitor	0.5 to 0.7	Weight loss, reduction in systolic blood pressure, reduced cardiovascular mortality in patients with established CVD	Vulvovaginal candidiasis, urinary tract infections, bone fractures, lower limb amputations, acute kidney injury, DKA, long-term safety not established
DPP-4 inhibitor	0.5 to 0.8	Weight neutral	Long-term safety not established, expensive, possible increased risk of HF with saxagliptin
Alpha-glucosidase inhibitor	0.5 to 0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, three times/day dosing
Pramlintide	0.5 to 1.0	Weight loss	Three injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive

A1C: glycated hemoglobin; GI: gastrointestinal; eGFR: estimated glomerular filtration rate; GLP-1: glucagon-like protein-1; CVD: cardiovascular disease; MI: myocardial infarction; HF: heart failure; SGLT2: sodium-glucose co-transporter 2; DKA: diabetic ketoacidosis; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4.

* Initiation is contraindicated with eGFR <30 mL/min and not recommended with eGFR 30 to 45 mL/min.

† Repaglinide is more effective in lowering A1C than nateglinide.

Modified with permission from: Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32:193-203. Copyright © 2009 American Diabetes.

- Fracaso a la monoterapia con sulfonilurea: En personas con contraindicaciones a metformina, las sulfonilureas a menudo son la terapia de primera línea.

En pacientes con inadecuado control de la glucemia con sulfonilureas con A1C > 8.5%, sugieren cambiar a insulina. En pacientes que son intolerantes o que no pueden tomar metformina por cualquier motivo y que tienen un nivel de A1C < 8.5% pero no están en el objetivo con la sulfonilurea sola, hay varios agentes disponibles que se pueden usar con una sulfonilurea. La elección de la terapia debe individualizarse según las características, las preferencias y los costos del paciente. Las opciones incluyen



tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4, agonistas GLP-1, inhibidores del co-transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), inhibidores de la alfa-glucosidasa e insulina. Todos estos medicamentos tienen ventajas y desventajas. El gasto, los efectos secundarios y los datos limitados sobre la seguridad a largo plazo nos hacen ser cautelosos al sugerir el uso de otros agentes además de la insulina.

- Fracaso a dos medicamentos: Si no se alcanza el objetivo A1C con metformina combinada con sulfonilurea o insulina basal, sugieren iniciar la intensificación del tratamiento con insulina.

Otra opción es dos agentes orales y un agonista del receptor GLP-1. Es razonable probar un agonista de GLP-1 antes de comenzar la insulina en pacientes que están cerca de los objetivos glucémicos, que prefieren no comenzar la insulina, y en quienes la pérdida de peso o la evitación de la hipoglucemia es una consideración primordial.

Una alternativa que tiene menos probabilidades de funcionar y es más costosa es la de tres agentes orales. Sin embargo, se pueden considerar tres agentes orales (p. ej., metformina, sulfonilurea, pioglitazona) en pacientes con valores de A1C que no están demasiado lejos del objetivo (A1C ≤ 8.5 por ciento).

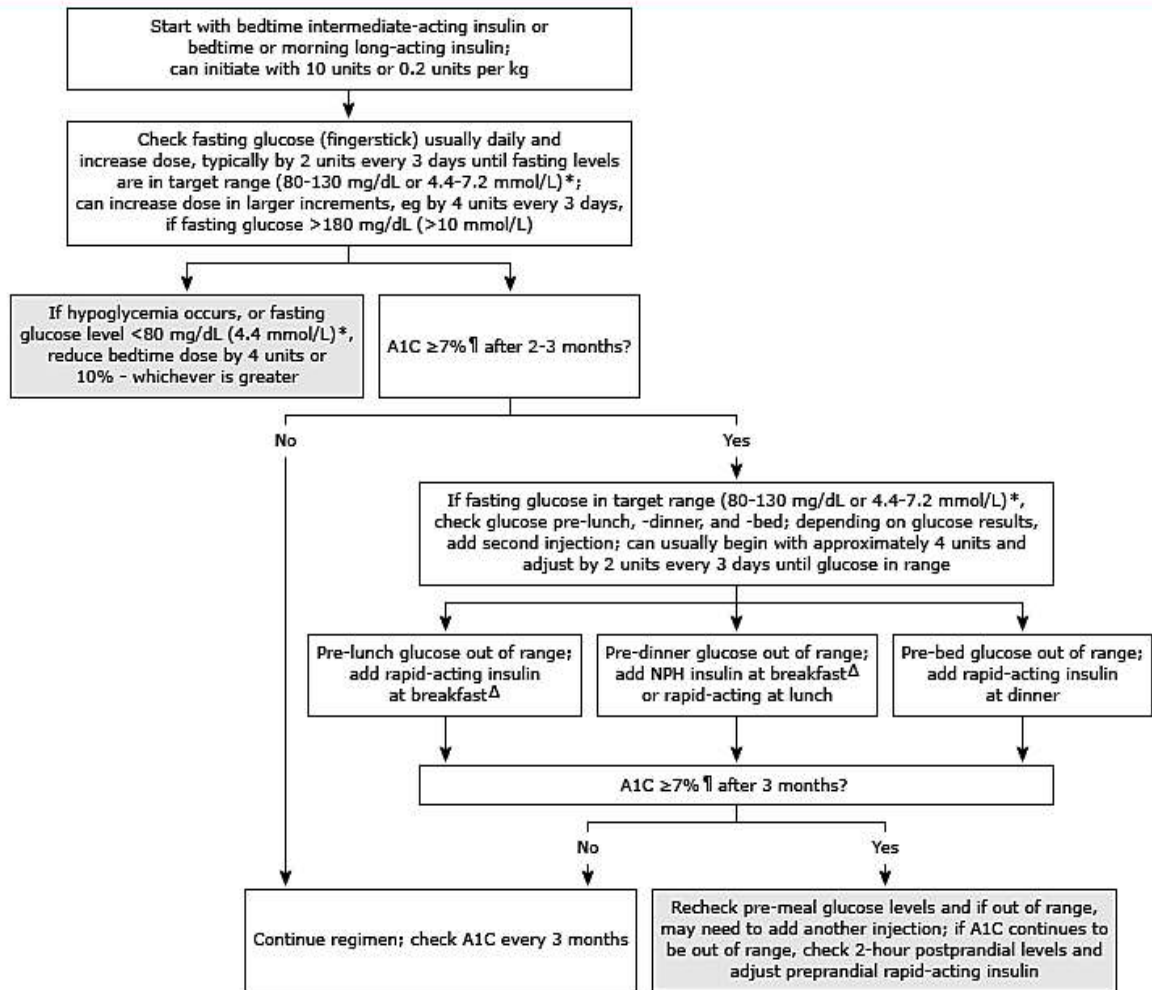
Un inhibidor de DPP-4 o un inhibidor de SGLT2 pueden tener un papel como tercer agente en aquellos que no pueden o no recibirán insulina cuando las dosis completas de metformina y una sulfonilurea no hayan producido un control metabólico satisfactorio. Sin embargo, la seguridad a largo plazo no se ha establecido.

- Iniciación e intensificación de la insulina: La ADA/Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) ha desarrollado un diagrama de flujo para iniciar y valorar la insulina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ver el algoritmo). La dosis de insulina puede ajustarse cada tres o cuatro días hasta alcanzar los objetivos glucémicos.

Los patrones de dieta y ejercicio deben revisarse en pacientes cuyo control glucémico es bajo a pesar del tratamiento con insulina. Las dosis de insulina deben ajustarse para alcanzar el control glucémico deseado. Esto generalmente implica inyecciones adicionales, que a menudo incluyen insulina de acción rápida o corta basada en lecturas de glucosa posprandiales. Las dosis diarias de insulina suelen exceder de 65 a 100 unidades por día, y algunas veces pueden ser mucho más altas, para que los pacientes diabéticos obesos tipo 2 logren una glucemia casi normal. Los pacientes deben medir la glucosa en sangre dos a cuatro veces al día y solo deben reducir su dosis de insulina si se desarrolla hipoglucemia.

El uso de un régimen de insulina intensivo (similar al utilizado en la diabetes tipo 1) produce concentraciones séricas de insulina más altas y un mejor control glucémico que el logrado con un fármaco oral o con insulina convencional (solo insulina basal). Este régimen puede requerir grandes dosis de insulina para superar la resistencia a la insulina y se puede asociar con un aumento de peso significativo (un promedio de 8,7 kg en un estudio). Además de los efectos directamente nocivos del empeoramiento de la obesidad, también puede conducir al incumplimiento parcial de la terapia, particularmente en mujeres.

ALGORITMO PARA LA INICIACION Y AJUSTE DE LOS REGIMENES EN LA DIABETES TIPO 2



Insulin regimens should be designed taking lifestyle and meal schedule into account. The algorithm can only provide basic guidelines for initiation and adjustment of insulin.

A1C: glycated hemoglobin.

* Glucose levels updated with data from: American Diabetes Association. Glycemic Targets. Diabetes Care 2016; 39 Suppl 1:S39.

¶ The A1C goal should be individualized in accordance with patient age, comorbidities, and life expectancy.

Δ Premixed insulins are not recommended during adjustment of doses; however, they can be used conveniently, usually before breakfast and/or dinner if proportion of rapid- and intermediate-acting insulins is similar to the fixed proportions available.

Adapted with permission from: Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32:193. Copyright © 2009 American Diabetes Association.



BEST PRACTICE. (2018)⁴¹. Diabetes tipo 2 en adultos. Los autores de este sumario realizan las siguientes recomendaciones en pacientes adultos con diabetes tipo 2:

AGUDO		
Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento
Hiperglucemia marcada, no embarazada: glucosa sérica ≥ 16.6 mmol/L (≥ 300 mg/dL) o HbA1c ≥ 86 mmol/mol ($\geq 10\%$) ó sintomática	1ra línea	<p>Insulina basal en bolo + reducción del riesgo cardiovascular/medidas relativas al estilo de vida</p> <p>» Debe considerarse un tratamiento inmediato con insulina para la hiperglucemia marcada.</p> <p>» El tratamiento multidosis con insulina se puede iniciar con insulina de acción prolongada a 0.1 a 0.2 unidades/kg/día por la mañana o al acostarse. Se pueden hacer ajustes de 2-4 unidades cada 3 días hasta que los niveles de glucemia en ayunas estén dentro del rango adecuado. Si el nivel de azúcar antes de las comidas sigue estando por encima del adecuado, se puede agregar insulina de acción rápida a la hora de las comidas (aproximadamente 4 unidades) y se puede ajustar 2 unidades cada 3 días hasta que los niveles estén dentro del rango deseado. Es común iniciar la insulina de acción rápida con la comida que tiene la mayor fluctuación de glucemia y agregar inyecciones para otras comidas según sea necesario. Es más probable que sea necesaria la insulina prandial cuando la insulina total excede las 0.5 unidades/kg.</p> <p>Opciones primarias Insulina glargina o Insulina detemir o Insulina degludec Y Insulina lispro o Insulina asparta o Insulina glulisina</p> <p>Opciones primarias Insulina isófana humana (NPH) Y Insulina regular</p> <p>Opciones primarias - Insulina isófana NPH/regular (50/50, 70/30) ó - Insulina asparta protamina/insulina asparta (70/30) ó - Insulina lispro protamina/insulina lispro (50/50, 75/25) ó - Insulina degludec/insulina asparta (70/30)</p>
	Adjunto	<p>Opciones primarias Metformina: 500mg por vía oral (liberación inmediata) una vez al día inicialmente, aumentar en incrementos de 500mg/día cada semana, máximo 1000mg dos veces al día</p>
HbA1c por encima del objetivo en el diagnóstico	1ra línea	<p>Metformina + reducción del riesgo cardiovascular/medidas relativas al estilo de vida.</p> <p>» Si la HbA1c está por encima del objetivo individualizado, generalmente se recomienda la farmacoterapia para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía). La American Diabetes Association (ADA) recomienda iniciar metformina al mismo tiempo que el tratamiento no farmacológico cuando se diagnostica la diabetes, debido a la dificultad para lograr y mantener el cambio en el estilo de vida. Las personas que no pueden tomar metformina deben iniciar una terapia individualizada con un fármaco alternativo.</p> <p>Opciones primarias Metformina</p>

⁴¹ Best Practice. Type 2 diabetes in adults. [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>



<p>HbA1c por encima del objetivo con metformina</p>	<p>1ra línea</p>	<p>Adición de secretagogo de insulina al uso continuado de metformina + reducción continuada del riesgo cardiovascular/medidas relativas al estilo de vida</p> <p>» La elección de los fármacos se debe individualizar. La seguridad de algunos fármacos se ha establecido mucho más sólidamente que la de otros, y se debe dar especial consideración a estos datos al seleccionar el tratamiento.</p> <p>» Las sulfonilureas (p. ej., glimepirida, glipizida, gliclazida) mejoran la liberación de insulina por parte de las células de islotes del páncreas al alterar el flujo de entrada de potasio y sodio. Pueden reducir la HbA1c de 10-20 mmol/mol (1-2%). La hipoglucemia es una preocupación importante, en especial en los pacientes con hábitos alimentarios y ejercicio irregulares o impredecibles. El riesgo de hipoglucemia se exagera por alcohol, salicilatos, sulfonamidas, gemfibrozilo o warfarina. En general, se evitan las sulfonilureas de acción más prolongada como la glibenclamida a causa del riesgo de Hipoglucemia</p> <p>» En los pacientes adultos mayores, el tratamiento se debe iniciar con dosis muy bajas. La glimepirida puede ser la sulfonilurea de preferencia en personas mayores, por su doble depuración hepática y renal y su menor riesgo potencial de hipoglucemia.</p> <p>» Las sulfonilureas también se pueden administrar como fármacos orales de primera línea cuando el paciente no tolera la metformina o está contraindicada.</p> <p>» Las meglitinidas (p. ej., repaglinida, nateglinida) son una alternativa a las sulfonilureas y también se pueden usar como secretagogos de primera elección en personas con alergia comprobada a los fármacos que contienen azufre. Las meglitinidas tienen un efecto modesto en la HbA1c con una reducción promedio de solo 5 mmol/mol (0.5%), pero pueden ayudar con la hiperglucemia postprandial. Pueden causar hipoglucemia si la persona se salta una comida; si esto ocurre, no se debe administrar la dosis de meglitinida para evitar hipoglucemia.</p> <p>» La reducción del riesgo cardiovascular (mantener un control de lípidos y presión arterial, no fumar y considerar una terapia antiplaquetaria) debe continuar</p> <p><u>Opciones primarias</u> Metformina Y Glimepirida o glipizida o gliclazida</p> <p><u>Opciones secundarias</u> Metformina Y Repaglinida o nateglinida</p>
<p>HbA1c por encima del objetivo con metformina</p>	<p>1ra línea</p>	<p>Adición de insulina basal al uso continuado de metformina + reducción continuada del riesgo cardiovascular/medidas relativas al estilo de vida.</p> <p>» La elección de los fármacos se debe individualizar. Por lo general, se agrega insulina basal a la metformina, generalmente antes de acostarse.</p> <p>» La insulina es el tratamiento necesario en por lo menos el 20-30% de las personas con diabetes de tipo 2 para alcanzar los objetivos del tratamiento recomendados, en relación con la disminución de la secreción de insulina de las células de islotes en la diabetes de tipo 2 de más larga duración.</p> <p>» Los pacientes deben monitorizar periódicamente la glucemia en casa y se les debe indicar que estén pendientes de signos de hipoglucemia (temblores, sudoración, hambre intensa, irritabilidad, debilidad, confusión) y se traten inmediatamente con 15-20 g de glucosa por vía oral. La hipoglucemia grave recurrente requiere una continua monitorización estrecha y un ajuste de la alimentación y los medicamentos para evitar la recurrencia.</p> <p>» El tratamiento con insulina basal se puede iniciar con 0.1 unidades/kg/dosis por vía subcutánea al acostarse y aumentar en 2-3 unidades cada varios días hasta que la glucemia en ayunas por la mañana sea en promedio 5.0 a 7.2 mmol/L (90-130 mg/dL) (para</p>



		<p>personas con un objetivo de HbA1c de <53 mmol/mol [$<7\%$]). Se debe considerar la derivación del paciente a un especialista para recibir orientación si el paciente está teniendo problemas para alcanzar los niveles de glucemia o si experimenta síntomas de hiperglucemia o hipoglucemia.</p> <p>» En los pacientes obesos, que normalmente son resistentes a la insulina, se necesita en muchas ocasiones aumentar la dosis de insulina en un 5-10% cada 3-5 días hasta lograr el control glucémico, mientras se procura evitar la hipoglucemia. A medida que la dosis de insulina aumenta, las sulfonilureas se deben disminuir gradualmente, pero se puede continuar la metformina. Las lecturas de los niveles de glucemia en casa se deben usar para guiar las decisiones relacionadas con la terapia.</p> <p>» La reducción del riesgo cardiovascular (mantener un control de lípidos y presión arterial, no fumar y considerar una terapia antiplaquetaria) debe continuar.</p> <p><u>Opciones primarias</u> Metformina Y Insulina glargina o insulina detemir o insulina degludec</p> <p><u>Opciones secundarias</u> Metformina Y Insulina isófana humana (NPH)</p>
<p>HbA1c por encima del objetivo con metformina</p>	<p>1ra línea</p>	<p>Adición de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) al uso continuado de metformina + reducción continuada del riesgo cardiovascular/medidas relativas al estilo de vida</p> <p>» La elección de los fármacos se debe individualizar. La seguridad de algunos fármacos se ha establecido mucho más sólidamente que la de otros, y se debe dar especial consideración a estos datos al seleccionar el tratamiento. Los inhibidores de la DPP-4 son costosos y no disminuyen el nivel de glucemia tanto como la metformina, las sulfonilureas o las tiazolidinedionas.</p> <p>» Las ventajas incluyen algunos efectos secundarios identificados, menos hipoglucemia que con las sulfonilureas, menos riesgo de aumento de peso o insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que con las tiazolidinedionas y dosificación sencilla. No parecen causar un mayor riesgo de hipoglucemia cuando se estudian como monoterapia.</p> <p>» Los estudios de los inhibidores de la DPP-4 demostraron que la saxagliptina no alteró la tasa de eventos isquémicos en un período aproximado de 2 años, aunque aumentaron los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca. En las personas con síndrome coronario agudo reciente, la alogliptina no se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes en un período de 40 meses.</p> <p>» La reducción del riesgo cardiovascular (mantener un control de lípidos y presión arterial, no fumar y considerar una terapia antiplaquetaria) debe continuar.</p> <p><u>Opciones primarias</u> Metformina Y Sitagliptina o saxagliptina o linagliptina o alogliptina</p>



HbA1c por encima del objetivo con metformina	1ra línea	<p>Adición de un agonista del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) al uso continuado de metformina + reducción continuada del riesgo cardiovascular/medidas relativas al estilo de vida</p> <p>» La elección de los fármacos se debe individualizar. La seguridad de algunos fármacos se ha establecido mucho más sólidamente que la de otros, y se debe dar especial consideración a estos datos al seleccionar el tratamiento.</p> <p>» Los agonistas del GLP-1 estimulan la liberación de insulina glucodependiente, suprimen los niveles de glucagón y pueden hacer más lento el vaciado gástrico y aumentar la saciedad. Los agonistas de GLP-1 se pueden asociar a una pérdida de peso inicial moderada del orden de 5-7 kg en algunos pacientes. Los fármacos del GLP-1 pueden disminuir la HbA1c hasta 9 mmol/mol (0.9%) y pueden reducir la glucemia postprandial.</p> <p>» La respuesta al fármaco es muy variable y algunos pacientes tendrán menos éxito en el control glucémico debido a la reducción en las dosis de otros medicamentos glucémicos cuando se usan como parte de polifarmacoterapias. Se debe advertir a los pacientes sobre esto así como sobre el riesgo potencial de hipoglucemia y se les debe indicar que revisen el nivel de glucemia con frecuencia cuando inicien la terapia. Los pacientes deben reportar cualquier problema nuevo con lecturas altas o bajas.</p> <p>» Un ECA descubrió que la liraglutida era superior al placebo para reducir los eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa en pacientes con diabetes de tipo 2.</p> <p>» La reducción del riesgo cardiovascular (mantener un control de lípidos y presión arterial, no fumar y considerar una terapia antiplaquetaria) debe continuar.</p> <p>Opciones primarias Metformina Y Exenatida o liraglutida o albiglutida o dulaglutida</p>
HbA1c por encima del objetivo con metformina	1ra línea	<p>Adición de un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) al uso continuado de metformina + reducción continuada del riesgo cardiovascular/medidas relativas al estilo de vida</p> <p>» La elección de los fármacos se debe individualizar. La seguridad de algunos fármacos se ha establecido más sólidamente que la de otros, y se debe dar especial consideración a estos datos al seleccionar el tratamiento.</p> <p>Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son fármacos más nuevos y aún no se ha determinado claramente la relación riesgo-beneficio de esta clase de fármacos.</p> <p>» La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EE.UU. ha emitido una advertencia con respecto a la posibilidad de que la clase de fármacos inhibidores del SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina) provoquen cetoacidosis. Los pacientes deben solicitar atención médica de inmediato ante la aparición de signos de cetoacidosis (dificultad para respirar, náuseas, vómitos, dolor abdominal, confusión y fatiga o somnolencia inusuales). En mayo de 2017, la FDA confirmó un mayor riesgo de amputaciones de piernas y pies con la canagliflozina. Las autoridades europeas advierten sobre la posibilidad de un mayor riesgo de amputación de los dedos de los pies en todos los inhibidores de SGLT2 aprobados. En el caso de la canagliflozina, la información de prescripción además debe registrar la amputación de extremidades inferiores como un efecto secundario infrecuente.</p> <p>» La reducción del riesgo cardiovascular (mantener un control de lípidos y presión arterial, no fumar y considerar una terapia antiplaquetaria) debe continuar. Un estudio de pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, tratados con empagliflozina por una mediana de 2.6 años, dio como resultado una reducción de las tasas de mortalidad cardiovascular, de mortalidad por cualquier causa y de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva, en comparación</p>



		<p>con placebo. Las tasas de infección genital fueron más elevadas en el grupo tratado con empagliflozina.</p> <p>Opciones primarias Metformina Y Empagliflozina o canagliflozina o dapagliflozina.</p>
HbA1c por encima del objetivo con metformina	1ra línea	<p>Adición de un inhibidor de la alfa-glucosidasa al uso continuado de metformina + reducción continuada del riesgo cardiovascular/medidas relativas al estilo de vida.</p> <p>Opciones primarias Metformina Y Acarbosa o miglitol</p>
HbA1c por encima del objetivo con metformina	1ra línea	<p>Adición de tiazolidinediona al uso continuado de metformina + reducción continuada del riesgo cardiovascular/ medidas relativas al estilo de vida.</p> <p>» La elección de los fármacos se debe individualizar. La seguridad de algunos fármacos se ha establecido mucho más sólidamente que la de otros, y se debe dar especial consideración a estos datos al seleccionar el tratamiento. Las tiazolidinedionas pueden causar retención de líquidos y exacerbar la insuficiencia cardíaca. La pioglitazona puede estar vinculada con un mayor riesgo de cáncer de vejiga.</p> <p>» Mejoran la acción de la insulina endógena y exógena al actuar en los receptores activados por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR-gamma). El mecanismo de acción no es del todo conocido. Pueden reducir la HbA1c en un promedio de 10-15 mmol/mol (1 a 1.5%): menos que la insulina, la metformina o las sulfonilureas.</p> <p>» Una ventaja es que la hipoglucemia se da rara vez a menos que el fármaco se combine con sulfonilurea o insulina.</p> <p>» La rosiglitazona se ha retirado del mercado europeo debido a preocupaciones persistentes relativas a la seguridad. En 2013, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EE.UU. retiró las restricciones aplicadas a la rosiglitazona en Estados Unidos.</p> <p>» La reducción del riesgo cardiovascular (mantener un control de lípidos y presión arterial, no fumar y considerar una terapia antiplaquetaria) debe continuar.</p> <p>Opciones primarias Metformina Y Pioglitazona</p>



<p>HbA1c por encima del objetivo con metformina + insulina basal o segundo fármaco que no sea insulina</p>	<p>1ra línea</p>	<p>Régimen aumentado individualizado</p> <p>» La elección de los fármacos se debe adaptar al paciente tomando en cuenta sus valores y preferencias, las ventajas y los efectos adversos. La seguridad de algunos fármacos se ha establecido mucho más sólidamente que la de otros, y se debe dar especial consideración a estos datos al seleccionar el tratamiento.</p> <p>» La metformina sirve como base de la mayoría de las combinaciones de 3 fármacos, en ausencia de contraindicaciones. Para los regímenes de 3 fármacos, se seleccionan fármacos adicionales de las mismas opciones que para los regímenes de 2 fármacos: sulfonilureas/meglitinidas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4), agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), inhibidores de la alfa-glucosidasa, tiazolidinedionas, insulina basal o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Sin embargo, la evidencia y las guías de práctica clínica no apoyan la combinación de un inhibidor de la DPP-4 y un agonista del GLP-1 en el mismo régimen y no están aprobados para este fin.</p> <p>» La American Diabetes Association ha actualizado su algoritmo de combinación de inyectables: todas las alternativas son insulina basal más agonista de GLP-1, insulina basal más insulina de acción rápida o regímenes de insulina de dosis fija.</p> <p>» Para reducir el riesgo de hipoglucemia, se debe disminuir gradualmente una sulfonilurea si se comienza la insulina. Se puede requerir una reducción en la dosis de sulfonilurea o insulina o de ambas cuando se usan con un agonista del GLP-1, con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia. Se puede considerar añadir un inhibidor de la DPP-4 (con menos frecuencia, una tiazolidinediona, considerando el riesgo frente al beneficio) a una combinación de metformina/sulfonilurea en las personas con alto riesgo de hipoglucemia.</p> <p>» Pueden considerarse la liraglutida o empagliflozina para quienes tienen una enfermedad cardiovascular establecida, ya que se ha demostrado que estos fármacos reducen la mortalidad.</p>
<p>HbA1c por encima del objetivo con metformina + insulina basal o segundo fármaco que no sea insulina</p>	<p>1ra línea</p>	<p>Cambiar a insulina basal en bolo + reducción continuada del riesgo cardiovascular/medidas relativas al estilo de vida</p> <p>» La insulina basal en bolo se usa muchas veces cuando la insulina basal o las polifarmacoterapias que no incluyen insulina no logran controlar la glucemia. Para los pacientes que ya toman insulina basal, considere iniciar con 3-5 unidades de insulina en bolo (de acción corta o rápida) con 1 o más comidas. Ajuste las dosis hasta 2-3 unidades en cada comida después de pocos días hasta lograr los niveles de glucemia deseados antes de las comidas (5.0 a 7.2 mmol/L [90-130 mg/dL]) y (5.6 a 7.8 mmol/L [100-140 mg/dL]) al acostarse, a menos que exista hipoglucemia.</p> <p>» La insulina previa a las comidas se ajusta a los alimentos que se espera consumir y a las pruebas de glucemia previas a las comidas.</p> <p>» La dosis de insulina varía; consulte a un especialista para obtener información sobre la dosificación.</p> <p>» En la actualidad, existen dispositivos de administración de insulina que se pueden programar para administrar dosis fijas de insulina y los pacientes los pueden usar como ayuda para lograr el control glucémico.</p> <p>» Se debe individualizar la opción del régimen de insulina. La insulina premezclada puede iniciarse con una dosis de insulina total de aproximadamente 0.3 unidades/kg/día; dos tercios de la dosis se administran por la mañana y un tercio por la tarde, y se ajusta hasta alcanzar los objetivos deseados o hasta que la hipoglucemia impida un nuevo ajuste de dosis.</p> <p>» La reducción del riesgo cardiovascular (mantener un control de lípidos y presión arterial, no fumar y considerar una terapia antiplaquetaria) debe continuar.</p> <p>Opciones primarias Insulina glargina o insulina detemir o insulina degludec Y Insulina lispro o insulina aspart o insulina glulisina</p>

		<p>Opciones primarias Insulina isófana humana NPH Y Insulina regular</p> <p>Opciones primarias Insulina isófana NPH/regular (50/50, 70/30) o Insulina asparta protamina/insulina asparta (70/30) o Insulina lispro protamina/insulina lispro (50/50, 75/25) o Insulina degludec/insulina asparta (70/30).</p>
HbA1c por encima del objetivo con metformina + insulina basal o segundo fármaco que no sea insulina	Adjunto	<p>Uso continuado de metformina</p> <p>Opciones primarias Metformina</p>

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) (2018)⁴², "Standards of medical care in diabetes" menciona las siguientes recomendaciones:

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes



Figure 8.1—Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations. *If patient does not tolerate or has contraindications to metformin, consider agents from another class in Table 8.1. #GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors should not be prescribed in combination. If a patient with ASCVD is not yet on an agent with evidence of cardiovascular risk reduction, consider adding.

⁴² American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018. Jan; 41(Suppl 1):S1-172 PDF



PERÚ

Ministerio de Salud

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres”
“Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional”

Table 8.1—Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes

	Efficacy*	Hypoglycemia	Weight Change	CV Effects		Cost	Oral/SQ	Renal Effects		Additional Considerations
				ASCVD	CHF			Progression of DKD	Dosing/Use considerations	
Metformin	High	No	Neutral (Potential for Modest Loss)	Potential Benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicated with eGFR <30 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) Potential for B12 deficiency
SGLT-2 Inhibitors	Intermediate	No	Loss	Benefit: canagliflozin, empagliflozin [†]	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	High	Oral	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> Canagliflozin: not recommended with eGFR <45 Dapagliflozin: not recommended with eGFR <60; contraindicated with eGFR <30 Empagliflozin: contraindicated with eGFR <30 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Risk of amputation (canagliflozin) Risk of bone fractures (canagliflozin) DKA risk (all agents, rare in T2DM) Genitourinary infections Risk of volume depletion, hypotension ↑LDL cholesterol
GLP-1 RAs	High	No	Loss	Neutral: lixisenatide, exenatide extended release Benefit: liraglutide [†]	Neutral	High	SQ	Benefit: liraglutide	<ul style="list-style-type: none"> Exenatide: not indicated with eGFR <30 Lixisenatide: caution with eGFR <30 Increased risk of side effects in patients with renal impairment 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Risk of thyroid C-cell tumors (liraglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide extended release) Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) Injection site reactions ?Acute pancreatitis risk
DPP-4 Inhibitors	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential Risk: saxagliptin, alogliptin	High	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment required; can be used in renal impairment 	<ul style="list-style-type: none"> Potential risk of acute pancreatitis Joint pain
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential Benefit: pioglitazone	Increased Risk	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> No dose adjustment required Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) Fluid retention (edema; heart failure) Benefit in NASH Risk of bone fractures Bladder cancer (pioglitazone) ↑LDL cholesterol (rosiglitazone)
Sulfonylureas (2nd Generation)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Glyburide: not recommended Glipizide & glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Special Warning on increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide)
Insulin	Human insulin	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response 	<ul style="list-style-type: none"> Injection site reactions Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs
						High	SQ			

*See ref. 31 for description of efficacy. †FDA approved for CVD benefit. CVD, cardiovascular disease; DKA, diabetic ketoacidosis; DKD, diabetic kidney disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; RAs, receptor agonists; SQ, subcutaneous; T2DM, type 2 diabetes.



Terapia dual

Continuar el uso de metformina en combinación con otros medicamentos (incluyendo insulina) si es tolerado y no está contraindicado (*ADA Grado A*).

En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida:

- ❖ Adicionar un hipoglucemiante para reducir los eventos cardiovasculares importantes y la mortalidad cardiovascular, como empagliflozina o liraglutida (*ADA Grado A*).
- ❖ Considerar la adición de canagliflozina para reducir los principales efectos adversos cardiovasculares (*ADA Grado C*).

En pacientes sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, si la monoterapia no-insulínica o la terapia dual no logran o mantienen el objetivo de HbA1c durante 3 meses, entonces agregar un hipoglucemiante adicional basado en factores específicos del medicamento y del paciente (*ADA Grado A*) como la sulfonilurea (o secretagogos en acción rápida [meglitinidas] en pacientes con horarios de comidas irregulares que desarrollan hipoglucemia posprandial tardía con sulfonilureas), tiazolidindiona, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) (gliptin), inhibidor del cotransportador 2 de la glucosa sódica (SGLT2), agonista receptores GLP-1, insulina basal.

En pacientes seleccionados, considere otro agente como el inhibidor de alfa-glucosidasa, colesevelam, agonista dopaminérgico o pramlintida (estos agentes tienen una eficacia moderada y efectos secundarios limitantes).

Si la meta de HbA1c no se alcanza después de aproximadamente 3 meses con terapia dual, continúe con la combinación de 3 medicamentos.

Terapia triple

Si la meta de HbA1c no se cumple después de aproximadamente 3 meses de terapia dual, agregue un tercer agente que no ha sido utilizado.

La insulina puede ser más efectiva que otros agentes, especialmente si HbA1c $\geq 9\%$ (el régimen debe incluir insulina basal antes de estrategias de insulina más complejas).

Terapia inyectable combinada

Continuar la terapia con metformina y considerar la interrupción de otros agentes orales de manera individual para evitar regímenes excesivamente complejos.

Si la meta de HbA1c no se cumple después de 3 meses de terapia triple:

- ❖ Cambiar a insulina basal o agonista del receptor GLP-1 en pacientes con terapia de combinación oral.
- ❖ Agregar insulina basal en pacientes con agonista del receptor GLP-1.
- ❖ Agregue agonista del receptor de GLP-1 o insulina durante la comida en pacientes con insulina basal titulada óptimamente.



- ❖ Si el agonista del receptor GLP-1 es intolerable o no se cumple la meta de HbA1c, considere ya sea:

Iniciar 1 dosis de insulina preprandial de acción rápida por día antes de la comida más abundante; avanzar a ≥ 2 inyecciones de insulina de acción rápida antes de las comidas (basal-bolus) si todavía no se cumple el objetivo de HbA1c.

Cambiar a insulina premezclada dos veces al día antes del desayuno y la cena; avanzar a insulina análoga premezclada 3 veces al día si todavía no se cumple el objetivo de HbA1c.

La terapia insulínica no debe retrasarse si el paciente no alcanza los objetivos glucémicos.

Consideraciones adicionales para seleccionar medicamentos con y sin insulina:

- En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, evite las tiazolidindionas.
- La metformina puede usarse en pacientes con insuficiencia cardíaca estable si se estima la tasa de filtración glomerular $> 30\text{mL}/\text{minuto}$, pero evitar en pacientes inestables o hospitalizados con insuficiencia cardíaca (*ADA Grado B*).

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN) (2017)⁴³ La guía SIGN: *Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes* (SIGN 154), realiza las siguientes recomendaciones respecto al tratamiento de la diabetes tipo 2 en adultos:

- El objetivo de HbA1c de 7.0% (53mmol/mol) entre personas con diabetes tipo 2 es razonable para reducir el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular. Un objetivo del 6.5% (48mmol/mol) puede ser apropiado en el momento del diagnóstico. Los objetivos deben establecerse con las personas a fin de equilibrar los beneficios con los daños, en particular la hipoglucemia y el aumento de peso.
- La metformina se debe considerar como la opción de tratamiento oral de primera línea para las personas con diabetes tipo 2.
- Las sulfonilureas deben considerarse agentes orales de primera línea en personas que son intolerantes o tienen contraindicaciones para la metformina. Las sulfonilureas se deben considerar como tratamiento complementario de segunda línea para otras terapias orales y pueden ser útiles en la terapia oral triple.
 - El tratamiento con sulfonilureas se asocia con hipoglucemia (se debe tener precaución en los ancianos) y aumento de peso.
- Pioglitazona debe ser considerado, usualmente como terapia dual o triple para disminuir HbA1c. Pioglitazona no debería ser utilizado en pacientes con insuficiencia cardíaca. El riesgo de fractura debe considerarse durante el uso prolongado de pioglitazona.

⁴³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Edinburgh: SIGN; 2017. (SIGN publication no. 154). [November 2017]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk> SIGN consents to the photocopying of this guideline for the purpose of implementation



- Los pacientes a quienes se les prescribió pioglitazona deberían ser conscientes del mayor riesgo de edema periférico, insuficiencia cardíaca, aumento de peso, cáncer de vejiga y fracturas.
- Se deben considerar los inhibidores de DPP-4, generalmente como terapia doble o triple, para disminuir la HbA1c.
- Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (sus siglas en inglés SGLT2) se deben considerar como una terapia complementaria a la metformina en personas con diabetes tipo 2. En individuos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, se deben considerar los inhibidores de SGLT2 con beneficio cardiovascular comprobado (actualmente empagliflozina y anagliflozina).
- El tratamiento con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (sus siglas en inglés GLP-1) debe considerarse en personas con un índice de masa corporal $\geq 30\text{kg/m}^2$ (o equivalente ajustado por grupo étnico) en combinación con medicamentos hipoglucemiantes o insulina basal (o ambos) como tratamiento de tercera o cuarta línea, cuando no se ha logrado un control glucémico adecuado con estos medicamentos.

La terapia con agonistas del receptor de GLP-1 se debe considerar como una alternativa a la insulina en personas para quienes el tratamiento con combinaciones de medicamentos hipoglucemiantes orales ha sido inadecuado.

Para individuos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, se deben considerar las terapias agonistas del receptor GLP-1 con beneficio cardiovascular comprobado (actualmente liraglutida).

- El tratamiento con metformina oral debe continuarse cuando se inicia el tratamiento con insulina para mantener o mejorar el control glucémico.
 - Considerar detener o reducir el tratamiento con sulfonilureas cuando se inicia el tratamiento con insulina. Los beneficios y riesgos de continuar con otros agentes hipoglucemiantes también deben revisarse en este momento de forma individualizada.

Se debe usar insulina NPH una vez al día a la hora de acostarse cuando se agrega insulina a la metformina. Los análogos de insulina basal deben considerarse según el riesgo de hipoglucemia, por ejemplo en aquellos que sufren episodios recurrentes de hipoglucemia o que requieren asistencia con inyecciones de insulina.

- Se debe aplicar un juicio clínico cuidadoso para garantizar que el tratamiento con insulina no se retrase de manera inapropiada.

Al comenzar la terapia con insulina, debe iniciarse la insulina basal a la hora de acostarse y la dosis debe ajustarse contra la glucosa de la mañana (en ayunas). Si el nivel de HbA1c no alcanza el objetivo, se debe considerar la adición de insulina prandial.



La insulina humana soluble o los análogos de insulina de acción rápida se pueden usar cuando se intensifican los regímenes de insulina para mejorar o mantener el control glucémico.

1st LINE In ADDITION to lifestyle measures		SET GLYCAEMIC TARGET: HbA1c <7% (53 mmol/mol) OR INDIVIDUALISED AS AGREED				
		USUAL APPROACH		ALTERNATIVE APPROACH: if osmotic symptoms or intolerant of metformin		
	METFORMIN*	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ONCE OSMOTIC SYMPTOMS RESOLVED, ADD </div>		SULPHONYLUREA*		
EFFICACY	MODERATE			HIGH		
CV BENEFIT	YES			NO		
HYPOGLYCAEMIA RISK	LOW			HIGH		
WEIGHT	REDUCTION			GAIN		
MAIN ADVERSE EVENTS	GASTROINTESTINAL			HYPOGLYCAEMIA		
IN CKD STAGE 3A	MAXIMUM 2g DAILY			CAREFUL MONITORING ¹		
				<i>The following are also accepted by the SMC for first line use where metformin and sulphonylureas are not tolerated:</i> • canagliflozin, dapagliflozin or empagliflozin (SGLT2 inhibitors); • linagliptin, sitagliptin or vildagliptin (DPP-4 inhibitors); • pioglitazone (thiazolidinedione)		
		IF SEVERE OSMOTIC SYMPTOMS WITH WEIGHT LOSS OR POSSIBILITY OF TYPE 1 DIABETES (URGENT - PHONE SECONDARY CARE IMMEDIATELY)				
2nd LINE In ADDITION to lifestyle measures		IF NOT REACHING TARGET AFTER 3-6 MONTHS ² , REVIEW ADHERENCE; THEN GUIDED BY PATIENT PROFILE				
		ADD ONE OF:				
	SULPHONYLUREA* OR	SGLT2 INHIBITOR* OR	DPP-4 INHIBITOR* OR	PIOGLITAZONE*		
EFFICACY	HIGH	MODERATE	LOW/MODERATE	MODERATE		
CV BENEFIT	NO	YES (SPECIFIC AGENTS) ³	NO	PROBABLE (BUT FLUID RETENTION)		
HYPOGLYCAEMIA RISK	HIGH	LOW	LOW	LOW		
WEIGHT	GAIN	LOSS	NEUTRAL	GAIN		
MAIN ADVERSE EVENTS	HYPOGLYCAEMIA	GENITAL MYCOTIC	FEW	OEDEMA/FRACTURES ⁴		
IN CKD STAGE 3A	CAREFUL MONITORING ¹	DO NOT INITIATE ⁴	REDUCE DOSE ⁴	DOSE UNCHANGED		
3rd LINE In ADDITION to lifestyle measures		IF NOT REACHING TARGET AFTER 3-6 MONTHS, REVIEW ADHERENCE; THEN GUIDED BY PATIENT PROFILE ⁷				
		ADD EITHER AN ADDITIONAL ORAL AGENT FROM A DIFFERENT CLASS				
	SULPHONYLUREA* OR	SGLT2 INHIBITOR* OR	DPP-4 INHIBITOR* OR	PIOGLITAZONE*		
		OR AN INJECTABLE AGENT				
		<i>If BMI >30 kg/m²</i>		<i>If BMI <30 kg/m²</i>		
	GLP-1 AGONIST*		BASAL INSULIN*			
EFFICACY	HIGH		HIGH			
CV BENEFIT	YES (SPECIFIC AGENTS) ³		NO			
HYPOGLYCAEMIA RISK	LOW		HIGHEST			
WEIGHT	LOSS		GAIN			
MAIN ADVERSE EVENTS	GASTROINTESTINAL		HYPOGLYCAEMIA			
IN CKD STAGE 3A	DOSE UNCHANGED ⁸		DOSE UNCHANGED ⁹			
		<ul style="list-style-type: none"> • stop DPP-4 inhibitor • consider reducing sulphonylurea • continue metformin • can continue pioglitazone • can continue SGLT2 inhibitor 		<ul style="list-style-type: none"> • inject before bed • use NPH (isophane) insulin - or longer-acting analogues according to risk of hypoglycaemia¹⁰ • can continue metformin, pioglitazone, DPP-4 inhibitor or SGLT2 inhibitor • can reduce or stop sulphonylurea 		
		IF INSULIN INTENSIFICATION REQUIRED (NEED SPECIALIST INPUT)				
4th LINE In ADDITION to lifestyle measures		IF NOT REACHING TARGET AFTER 3-6 MONTHS, REVIEW ADHERENCE; THEN GUIDED BY PATIENT PROFILE ADD ADDITIONAL AGENT(S) FROM 3rd LINE OPTIONS (NEED SPECIALIST INPUT)				
		ADD PRANDIAL INSULIN OR SWITCH TO TWICE-DAILY MIXED BIPHASIC INSULIN				

Algorithm summarises evidence from the guideline in the context of the clinical experience of the Guideline Development Group. It does not apply in severe renal or hepatic insufficiency.

Prescribers should refer to the British National Formulary (www.medicinescomplete.com), the Scottish Medicines Consortium (www.scottishmedicines.org.uk) and Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) warnings for updated guidance on licensed indications, full contraindications and monitoring requirements.

*Continue medication at each stage if EITHER individualised target achieved OR HbA1c falls more than 0.5% (5.5 mmol/mol) in 3-6 months. Discontinue if evidence that ineffective.

NOTES: 1. Consider dose reduction, 2. Do not delay if first line options not tolerated / inappropriate, 3. See guideline pages 23 & 26-27, 4. See BNF: specific agents can be continued at reduced dose, 5. See BNF: no dose reduction required for linagliptin
6. Pioglitazone is contraindicated in people with (or with a history of) heart failure or bladder cancer, 7. Do not combine dapagliflozin with pioglitazone, 8. Caution with eplerenone when eGFR <50 ml/min/1.73 m², 9. Adjust according to response, 10. Driving, occupational hazards, risk of falls, previous history.

ABBREVIATIONS: CKD 3A = chronic kidney disease stage 3A (estimated glomerular filtration rate 45-59 ml/min/1.73 m²) CV = cardiovascular



NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) (2015)⁴⁴ La guía NICE: ***Type 2 diabetes in adults: management (NG28)***, recomienda lo siguiente:

La elección del tratamiento debe realizarse en base a: la efectividad del tratamiento o tratamientos farmacológicos en términos de respuesta metabólica, seguridad y tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos; las circunstancias clínicas individuales de la persona, por ejemplo, comorbilidades, riesgos de polifarmacia, las preferencias y necesidades individuales de la persona, las indicaciones autorizadas o el costo disponible de las combinaciones (si 2 medicamentos en la misma clase son apropiados, elija la opción con el costo de adquisición más bajo).

Terapia de rescate en cualquier fase del tratamiento:

Si un adulto con diabetes tipo 2 es sintomáticamente hiperglucémico, considere insulina (ver recomendaciones en la sección de insulinas) o una sulfonilurea, y revisión del tratamiento cuando se ha logrado el control de la glucosa en sangre. [nuevo 2015].

Tratamiento farmacológico inicial:

Tratamiento farmacológico inicial con metformina

Ofrecer metformina de liberación estándar como tratamiento farmacológico inicial para adultos con diabetes tipo 2. [nuevo 2015]

Aumente gradualmente la dosis de metformina de liberación estándar durante varias semanas para minimizar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales en adultos con diabetes tipo 2 [nuevo 2015].

Si un adulto con diabetes tipo 2 experimenta efectos secundarios gastrointestinales con metformina de liberación estándar, considere una prueba de metformina de liberación modificada. [nuevo 2015].

En adultos con diabetes tipo 2, revise la dosis de metformina si la la tasa de filtración glomerular (eGFR) estimada es inferior a 45mL/minuto/1,73 m²:

- Detenga la metformina si el eGFR está por debajo de 30mL/minuto/1.73m².
- Prescriba metformina con precaución para aquellos en riesgo de un deterioro repentino en la función renal y aquellos en riesgo de eGFR caen por debajo de 45mL/minuto/1.73m². [nuevo 2015]

Tratamiento farmacológico inicial si metformina esta contraindicada o no se tolera

En adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no es tolerada, y si la terapia dual con 2 medicamentos orales no ha seguido controlando la HbA1c por debajo del umbral de intensificación acordado individualmente, considere un tratamiento basado en la insulina. [nuevo 2015].

En adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no es tolerada, considerar el tratamiento farmacológico inicial con:

⁴⁴ Type 2 diabetes in adults: management (2015). National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline (NG28). <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28>



- Un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4); o
- Pioglitazona; o
- Una sulfonilurea.

En adultos con diabetes tipo 2, no ofrecer ni continuar con pioglitazona si tiene cualquiera de los siguientes: insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia cardíaca, deterioro hepático, cetoacidosis diabética, historia o actual cáncer de vejiga, hematuria macroscópica no investigada.

El tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) puede ser apropiado para algunos adultos con diabetes tipo 2 si la metformina está contraindicada o no se tolera:

- Canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina como monoterapias se recomiendan como opciones para tratar la diabetes tipo 2 en adultos para quienes la metformina está contraindicada o no es tolerada y cuando la dieta y el ejercicio solos no brindan un control glucémico adecuado, solo si: un inhibidor de DPP-4 de otro modo prescrito y una sulfonilurea o pioglitazona no es apropiada.
- Los pacientes que actualmente reciben tratamiento iniciado dentro del sistema de salud nacional (siglas en inglés NHS) del Reino Unido con canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina como monoterapia que no es recomendada en esta guía NICE, deberán continuar el tratamiento hasta que ellos y su médico del NHS consideren apropiado suspenderlo.

Primera intensificación del tratamiento farmacológico:

Primera intensificación con terapia de combinación con metformina: En estas recomendaciones, la primera intensificación del tratamiento farmacológico significa el tratamiento con 2 terapias hipoglucemiantes (no insulina) en combinación (terapia dual).

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

- Metformina y un inhibidor DPP-4; o
- Metformina y pioglitazona; o
- Metformina y una sulfonilurea. [*nuevo 2015*]

En adultos con diabetes tipo 2, no ofrecer, ni continuar con pioglitazona si tiene cualquiera de los siguientes: insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia cardíaca, deterioro hepático, cetoacidosis diabética, historia o actual cáncer de vejiga, hematuria macroscópica no investigada. [*nuevo 2015*]

El tratamiento con combinaciones de medicamentos, incluidos los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) puede ser apropiado para algunas personas con diabetes tipo 2.



- Empaglifozina, canaglifozina o dapaglifozina: en combinación con metformina es recomendada como una opción de tratamiento sólo si: una sulfonilurea esta contraindicada o no es tolerada, o sí la persona tiene un riesgo significativo de hipoglucemia o sus consecuencias.
- Los pacientes que actualmente reciben tratamiento iniciado dentro del sistema de salud nacional (siglas en inglés NHS) inglés con canaglifozina, dapaglifozina o empaglifozina que no es recomendada en esta guía NICE, deberán continuar el tratamiento hasta que ellos y su médico del NHS consideren apropiado suspenderla.

Primera intensificación si metformina está contraindicada o no es tolerada: En adultos con diabetes tipo 2, si la metformina está contraindicada o no es tolerada y el tratamiento farmacológico inicial no ha seguido controlando la HbA1c por debajo del umbral de intensificación acordado individualmente, considere la terapia dual con:

- Un inhibidor DPP-4 y pioglitazona [4]; o
- Un inhibidor DPP-4 y una sulfonilurea; o
- Pioglitazona y una sulfonilurea. [*nuevo 2015*]

El tratamiento con inhibidores SGLT-2 puede ser adecuado para algunos adultos con diabetes tipo 2 si la metformina está contraindicada o no tolerada (ver tratamiento inicial).

Segunda intensificación del tratamiento farmacológico:

Segunda intensificación con terapia de combinación con metformina: En estas recomendaciones, la segunda intensificación del tratamiento farmacológico significa el tratamiento con 3 terapias hipoglucemiantes (no insulina) en combinación (terapia triple) o cualquier combinación de tratamiento que contenga insulina.

En adultos con diabetes tipo 2, si la terapia dual con metformina y otro medicamento por vía oral no ha seguido controlando la HbA1c por debajo del umbral de intensificación acordado individualmente, considere:

- La terapia triple con:
 - ❖ Metformina, un inhibidor DPP-4 y una sulfonilurea; o
 - ❖ Metformina, pioglitazona y una sulfonilurea; o
- Comenzar el tratamiento basado en insulina [*nuevo 2015*]

En adultos con diabetes tipo 2, no ofrecer, ni continuar con pioglitazona si tiene insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia cardíaca, deterioro hepático, cetoacidosis diabética, historia o actual cáncer de vejiga, hematuria macroscópica no investigada. [*nuevo 2015*]

Si la terapia triple con metformina y otros 2 medicamentos orales no es efectiva, no es tolerada o está contraindicada, considere la terapia de combinación con metformina, una sulfonilurea y un péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) para adultos con diabetes tipo 2 que:



- Tienen un IMC de 35kg/m^2 o superior (ajustar en consecuencia para personas de grupos étnicos minoritarios negros, asiáticos y otros) y problemas psicológicos específicos o de otro tipo asociados con la obesidad; o
- Tienen un IMC inferior a 35kg/m^2 y:
 - ✓ Para quienes la terapia con insulina tendría implicaciones ocupacionales significativas.
 - ✓ O la pérdida de peso, beneficiarían otras comorbilidades significativas relacionadas con la obesidad. [nuevo 2015]

Solo continúe la terapia mimética GLP-1 si la persona con diabetes tipo 2 ha tenido una respuesta metabólica beneficiosa (una reducción de al menos 11mmol/mol [1.0%] en HbA1c y una pérdida de peso de al menos 3% del peso corporal inicial en 6 meses).

En adultos con diabetes tipo 2, solo ofrezca un mimético GLP-1 en combinación con insulina con asesoramiento de atención especializada y apoyo continuo de un equipo multidisciplinario dirigido por un consultor. [nuevo 2015]

El tratamiento con combinaciones de medicamentos, incluidos los inhibidores de SGLT-2 puede ser apropiado para algunas personas con diabetes tipo 2.

- Empagliflozina y canagliflozina como un régimen de terapia triple es recomendado como una opción para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con: metformina y sulfonilurea ó metformina y una tiazolidinediona.
- Dapagliflozina como un régimen de terapia triple es recomendado como una opción para el tratamiento de la diabetes tipo 2 solamente con metformina y sulfonilurea.

Segunda intensificación si metformina está contraindicada o no es tolerada

En adultos con diabetes tipo 2 , si la metformina está contraindicada o no es tolerada, y si la terapia dual con 2 medicamentos orales (consulte la primera intensificación si la metformina está contraindicada o no es tolerada) no ha seguido controlando la HbA1c por debajo del umbral individualmente acordado para la intensificación, considere el tratamiento basado en insulina (consulte los tratamientos basados en insulina).

Tratamiento basado en insulina:

Al comenzar el tratamiento con insulina en adultos con diabetes tipo 2, usar un programa estructurado que emplee una titulación activa de dosis de insulina que abarque: técnica de inyección, incluidos sitios de inyección rotativa y evitar inyecciones repetidas en el mismo punto dentro de los sitios, soporte telefónico continuo, automonitoreo, dosis ajustada a los niveles objetivo, comprensión dietética, Guía de DVLA (Guía de un vistazo a los estándares médicos actuales de aptitud para conducir), manejo de la hipoglucemia, manejo de cambios agudos en el control de glucosa en plasma, apoyo de un profesional de la salud debidamente capacitado y con experiencia.

Al comenzar el tratamiento con insulina en adultos con diabetes tipo 2, continúe ofreciendo metformina a personas sin contraindicaciones ni intolerancia. Revise la necesidad continua de otras terapias para bajar la glucosa en sangre.



Comience la terapia con insulina para adultos con diabetes tipo 2 a partir de una selección de varios tipos y regímenes de insulina:

- Ofrezca insulina NPH inyectada una o dos veces al día según las necesidades.
- Considere comenzar con insulina NPH e insulina de acción corta (particularmente si la HbA1c de la persona es de 75mmol/mol [9.0%] o más), administrada ya sea:
 - ❖ Por separado; o como una preparación de insulina humana premezclada (bifásica).
- Considere, como alternativa a la insulina NPH, el uso de insulina detemir o insulina glargina si:
 - ❖ La persona necesita ayuda de un cuidador o un profesional de la salud para inyectarse insulina, y el uso de insulina detemir o insulina glargina reduciría la frecuencia de las inyecciones de dos a una vez al día; o
 - ❖ El estilo de vida de la persona está restringido por episodios hipoglucémicos sintomáticos recurrentes; o
 - ❖ La persona de otro modo necesitaría inyecciones de insulina NPH dos veces al día en combinación con medicamentos orales hipoglucemiantes.
- Considere las preparaciones premezcladas (bifásicas) que incluyen análogos de insulina de acción corta, en lugar de preparaciones premezcladas (bifásicas) que incluyen preparaciones de insulina humana de acción corta, si:
 - ❖ Una persona prefiere inyectarse insulina inmediatamente antes de una comida
 - o la hipoglucemia es un problema
 - o los niveles de glucosa en la sangre aumentan notablemente después de las comidas.

Considere cambiar de insulina NPH a insulina detemir o insulina glargina en adultos con diabetes tipo 2:

- Quienes no alcanzan su HbA1c objetivo debido a una hipoglucemia significativa; o
- Que experimentan una hipoglucemia significativa con insulina NPH, independientemente del nivel de HbA1c alcanzado; o
- Que no puede usar el dispositivo necesario para inyectar insulina NPH, pero que podría administrar su propia insulina de manera segura y precisa si se realizó un cambio a uno de los análogos de insulina de acción prolongada; o
- Que necesitan ayuda de un cuidador o un profesional de la salud para administrar inyecciones de insulina y para quienes el cambio a uno de los análogos de insulina de acción prolongada reduciría el número de inyecciones diarias.

Monitoree a los adultos con diabetes tipo 2 que están en un régimen de insulina basal (insulina NPH, insulina detemir o insulina glargina) para la necesidad de insulina de acción corta antes de las comidas (o una preparación de insulina premezclada [bifásica]).



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

"Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

Monitoree a adultos con diabetes tipo 2 que reciben insulina premezclada (bifásica) para la necesidad de una inyección adicional de insulina de acción corta antes de las comidas o para un cambio a un régimen de bolo basal con insulina NPH o insulina detemir o insulina glargina, si el control de la glucosa en sangre sigue siendo inadecuado.

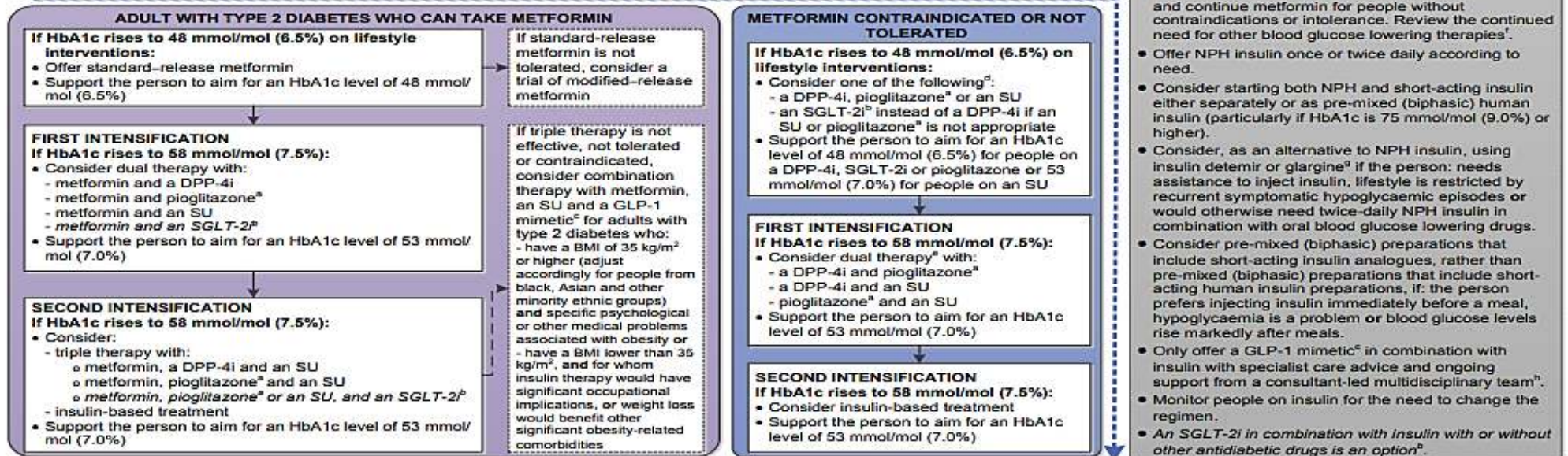
El tratamiento con combinaciones de medicamentos, incluidos los inhibidores SGLT-2, puede ser apropiado para algunas personas con diabetes tipo 2.



Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes

- Reinforce advice on diet, lifestyle and adherence to drug treatment.
- Agree an individualised HbA1c target based on: the person's needs and circumstances including preferences, comorbidities, risks from polypharmacy and tight blood glucose control and ability to achieve longer-term risk-reduction benefits. Where appropriate, support the person to aim for the HbA1c levels in the algorithm. Measure HbA1c levels at 3/6 monthly intervals, as appropriate. If the person achieves an HbA1c target lower than target with no hypoglycaemia, encourage them to maintain it. Be aware that there are other possible reasons for a low HbA1c level.
- Base choice of drug treatment on: effectiveness, safety (see MHRA guidance), tolerability, the person's individual clinical circumstances, preferences and needs, available licensed indications or combinations, and cost (if 2 drugs in the same class are appropriate, choose the option with the lowest acquisition cost).
- Do not routinely offer self-monitoring of blood glucose levels unless the person is on insulin, on oral medication that may increase their risk of hypoglycaemia while driving or operating machinery, is pregnant or planning to become pregnant or if there is evidence of hypoglycaemic episodes.

If the person is symptomatically hyperglycaemic, consider insulin or an SU. Review treatment when blood glucose control has been achieved.



Abbreviations: DPP-4i Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, GLP-1 Glucagon-like peptide-1, SGLT-2i Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SU Sulfonylurea. Recommendations that cover DPP-4 inhibitors, GLP-1 mimetics and sulfonylureas refer to these groups of drugs at a class level.

a. When prescribing pioglitazone, exercise particular caution if the person is at high risk of the adverse effects of the drug. Pioglitazone is associated with an increased risk of heart failure, bladder cancer and bone fracture. Known risk factors for these conditions, including increased age, should be carefully evaluated before treatment: see the manufacturers' summaries of product characteristics for details. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) guidance (2011) advises that 'prescribers should review the safety and efficacy of pioglitazone in individuals after 3-6 months of treatment to ensure that only patients who are deriving benefit continue to be treated'.

b. See NICE technology appraisal guidance 288 & 418, 315 and 336 on dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin, respectively. All three SGLT-2 inhibitors are recommended as options in dual therapy regimens with metformin under certain conditions, as options in triple therapy regimens and in combination with insulin. All three are also options as monotherapies in adults in whom metformin is contraindicated or not tolerated. Serious and life-threatening cases of diabetic ketoacidosis have been reported in people taking SGLT-2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin or empagliflozin) or shortly after stopping the SGLT-2 inhibitor. MHRA guidance (2015) advises testing for raised ketones in people with symptoms of diabetic ketoacidosis, even if plasma glucose levels are near normal.

c. Only continue GLP-1 mimetic therapy if the person has a beneficial metabolic response (a reduction of HbA1c by at least 11 mmol/mol [1.0%] and a weight loss of at least 3% of initial body weight in 6 months).

d. Be aware that, if metformin is contraindicated or not tolerated, repaglinide is both clinically effective and cost effective in adults with type 2 diabetes. However, discuss with any person for whom repaglinide is being considered, that there is no licensed non-metformin-based combination containing repaglinide that can be offered at first intensification.

e. Be aware that the drugs in dual therapy should be introduced in a stepwise manner, checking for tolerability and effectiveness of each drug.

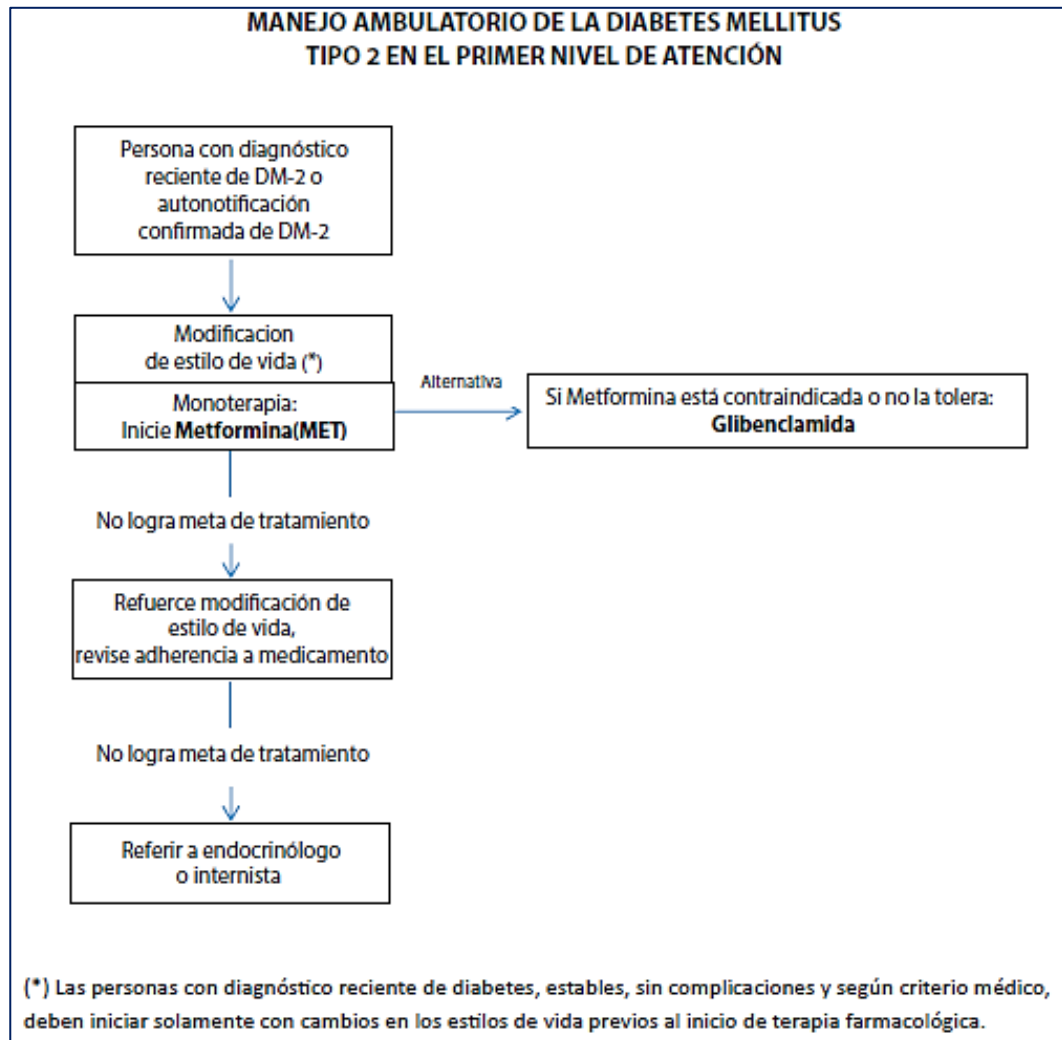
f. MHRA guidance (2011) notes that cases of cardiac failure have been reported when pioglitazone was used in combination with insulin, especially in patients with risk factors for the development of cardiac failure. It advises that if the combination is used, people should be observed for signs and symptoms of heart failure, weight gain, and oedema. Pioglitazone should be discontinued if any deterioration in cardiac status occurs.

g. The recommendations in this guideline also apply to any current and future biosimilar product(s) of insulin glargine that have an appropriate Marketing Authorisation that allows the use of the biosimilar(s) in the same indication.

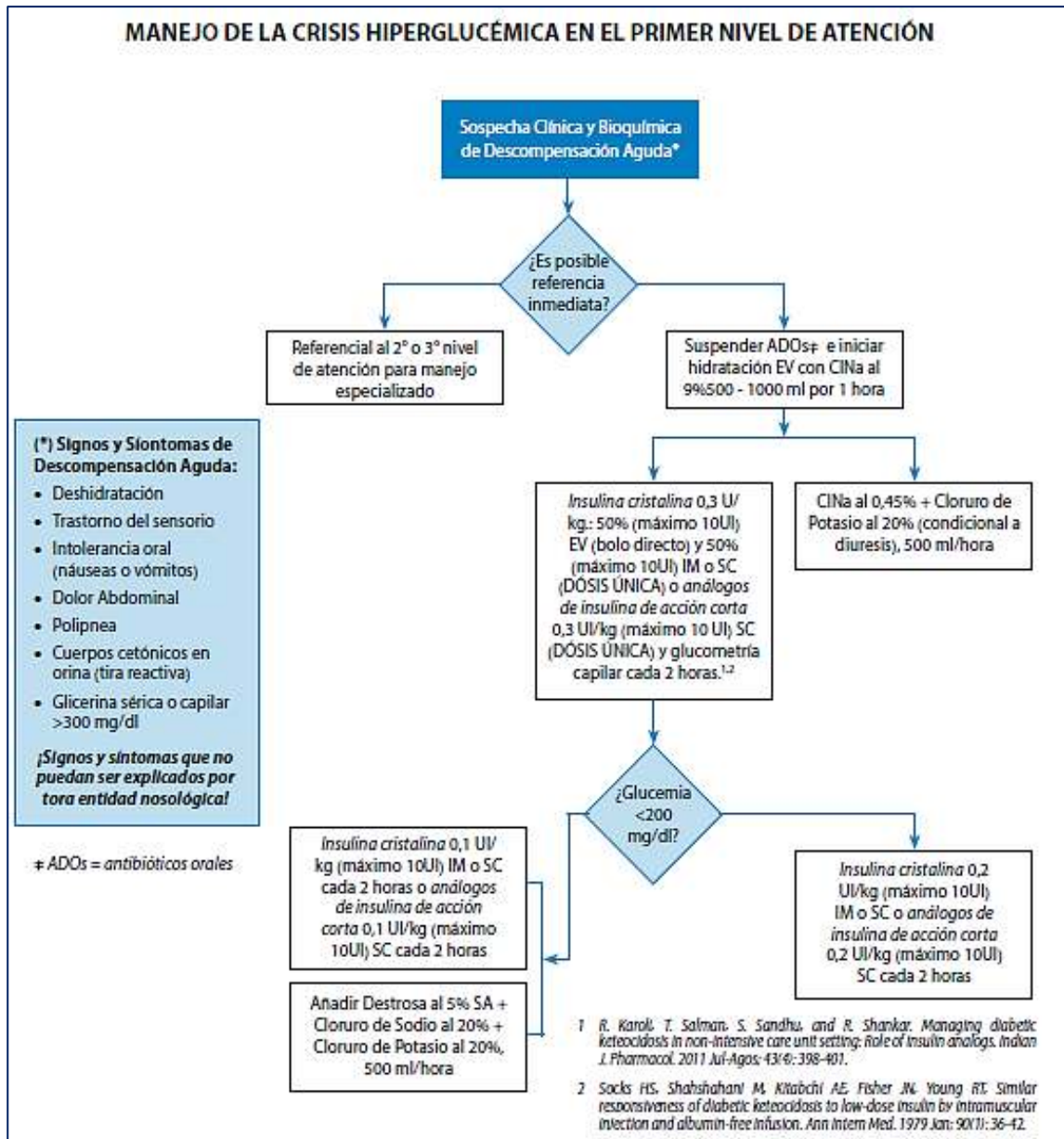
h. A consultant-led multidisciplinary team may include a wide range of staff based in primary, secondary and community care.

c. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (NACIONALES)

DIRECCIÓN GENERAL DE INTERVENCIONES ESTRATÉGICAS EN SALUD PÚBLICA (DIGIESP) MINISTERIO DE SALUD (2016)⁴⁵, de Perú en su Guía de Práctica Clínica sobre "*Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención*", recomienda lo siguiente:



⁴⁵ Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención / Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ENT - Lima: Ministerio de Salud; 2016.



d. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

d.1 ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA (INSULINA LISPRO)

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG) (2006)⁴⁶ publicó un informe de ETS titulado **“Rapid-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus type 2”**. Los investigadores de la ETS realizaron las siguientes conclusiones:

Para los resultados relevantes para el paciente, no hay evidencia convincente de una superioridad de los análogos de insulina de acción rápida en comparación con la insulina humana regular en la terapia de diabetes mellitus tipo 2. Los análogos de insulina de acción rápida no se han investigado lo suficiente con respecto a sus posibles efectos beneficiosos y nocivos a largo plazo.

⁴⁶ Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Rapid-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus type 2. Assignment No. A05-04. 2006. <https://www.iqwig.de>



CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH) (2007) publicó un meta-análisis de resultados clínicos y evaluación de costo-efectividad titulado "**Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost effectiveness**" [Technology Report no 87]⁴⁷, en el que mencionan lo siguiente:

Revisión de la evidencia:

El objetivo de este estudio fue evaluar las implicancias económicas y clínicas de los análogos de insulina de acción corta (lispro, aspart y glulisina) para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y gestacional. Se realizó una revisión sistemática para identificar los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon los análogos de insulina de acción corta con la insulina humana convencional (IH) para el tratamiento de la DM.

Los resultados analizados fueron hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucosa en sangre, hipoglucemia, eventos adversos, mortalidad y calidad de vida (CdV). El meta-análisis se realizó cuando fue apropiado.

Se incluyeron ochenta y seis ECAs: 47 en DM tipo 1, 26 en DM tipo 2, 10 en DM tipo 1 y 2, y tres en DM gestacional (DMG). La mayoría fueron de baja calidad metodológica (puntaje de Jadad ≤ 2). El número de pacientes en los ensayos varió entre 10 y 1070. Debido al informe incompleto de los datos, no todos los ECAs pudieron incluirse en todos los meta-análisis.

Resultados:

Con respecto a la insulina lispro (IL) que fue comparado con insulina humana regular (IH) en pacientes con diabetes tipo 2 los resultados fueron:

a) Hemoglobina glicosilada:

De 12 ensayos que examinaron los efectos del tratamiento de ILis e IH sobre los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2, se pudieron agrupar 10 con una población total de 2844. El análisis de subgrupos incluyó la duración del tratamiento ≤ 3 meses versus > 3 meses y el diseño cruzado versus paralelo.

La Diferencia de Media Ponderada (DMP) para HbA1c (IC 95%) de los 10 ensayos, con un total de 2844 pacientes, fue -0,11 (-0,22, 0,00), lo que indica que no hay diferencias significativas entre los tratamientos ILis y HI. No hubo heterogeneidad estadística entre los ensayos ($I^2 = 0\%$). Hubo dos ensayos con una duración de estudio de ≤ 3 meses. Los resultados combinados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos. La DMP de los datos agrupados de ocho ensayos con duración de tratamiento > 3 meses mostró una ligera diferencia a favor de ILis, mientras que seis ensayos con diseño cruzado y cuatro ensayos con diseño paralelo no mostraron diferencias significativas entre los tratamientos. Por lo tanto, los pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con ILis o HI tenían niveles similares de HbA1c (ver siguiente Figura y Tabla).

⁴⁷ Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, Campbell K. *Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness* [Technology Report no 87]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

Figure 5: HbA1c in type 2 DM patients in RCTs comparing ILis with HI

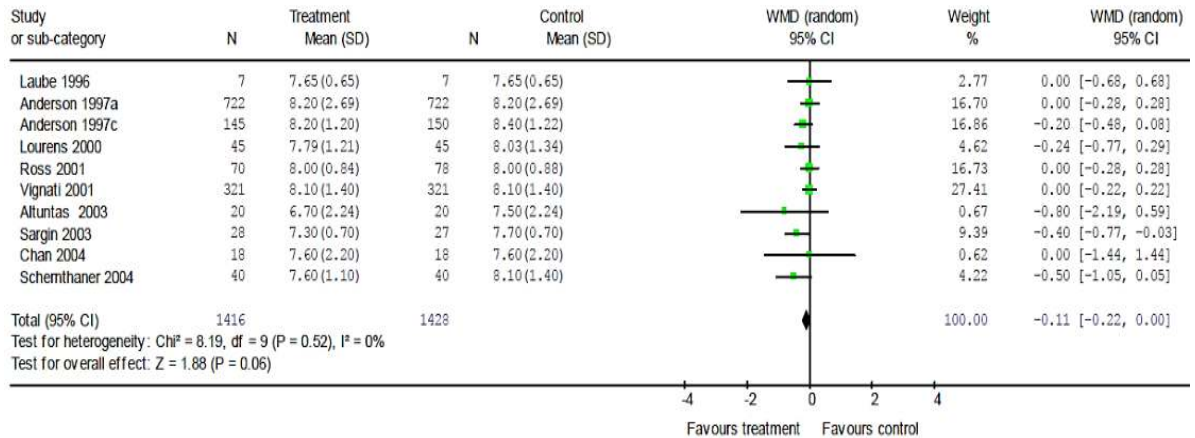
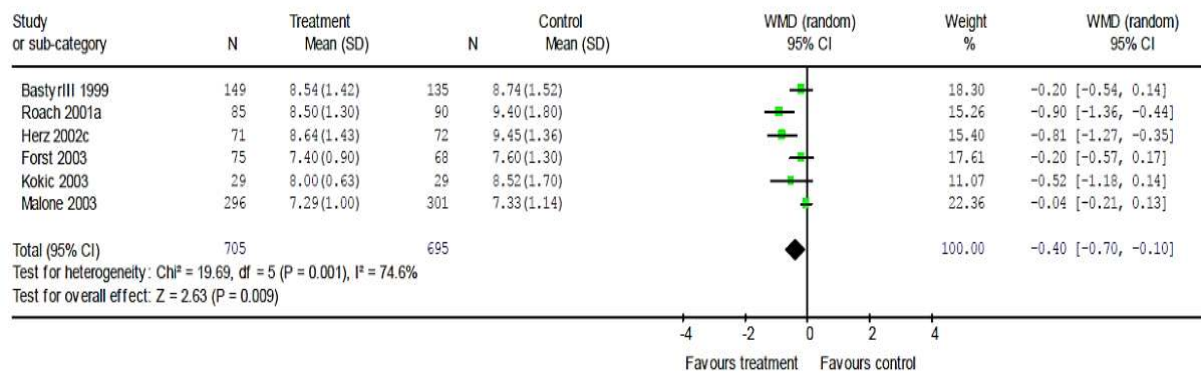


Table 10: HbA1c for type 2 DM					
Comparison	Category	Number of Trials	Number of Patients*	Random Effects Model	
				WMD (95% CI)	Heterogeneity I^2
ILis (or ILisMix) versus HI (or HIMix)	all	10	2,844	-0.11 (-0.22, 0.00)	0%
	≤3month	2	1,480	0.00 (-0.27, 0.27)	0%
	>3month	8	1,364	-0.14 (-0.27, -0.01)	6%
	crossover	6	2,306	-0.06 (-0.21, 0.09)	0%
	parallel	4	538	-0.19 (-0.39, 0.02)	20.2%
ILis versus Sfu	all	6	1,400	-0.40 (-0.70, -0.10)	74.6%
IAsp versus HI	all	6	750	-0.09 (-0.23, 0.05)	0%
BAsp versus Sfu	all	2	239	-0.63 (-1.04, -0.22)	0%
IGlu versus HI	all	2	1,768	-0.03 (-0.18, 0.11)	65.5%

*in crossover trials, patients counted twice, because they participate in all treatment arms and act as their own control.

Seis ensayos con un total de 1400 pacientes, examinaron los efectos del tratamiento de ILis y sulfonilurea (Sfu) – glibenclamida (Glib), glimepirida (Glim), gliburida (Glyb). La DMP combinada (IC 95%) de estos ensayos fue de -0.40 (-0.70, -0.10), lo que indica una reducción significativa de los niveles de HbA1c durante el tratamiento con ILis en comparación con Sfu. Hubo heterogeneidad entre los ensayos ($I^2 = 74.6\%$). Aunque la extensión del efecto varió, la dirección del efecto (es decir, una mayor reducción en los valores de HbA1c) fue la misma para todos los ensayos.

Figure 6: HbA1c in type 2 DM patients in RCTs comparing ILis with Sfu



b) Hipoglucemia:

Hubo variaciones en el informe de datos de hipoglucemia. Los datos se expresaron en diferentes unidades (por ejemplo, episodios por paciente por 30 días, pacientes con episodios) y algunas veces se categorizaron (por ejemplo, en general, graves, nocturnos). La definición de hipoglucemia varió entre los ensayos. Analizaron los datos sobre la tasa de hipoglucemia general, hipoglucemia grave o mayor e hipoglucemia nocturna. Cuando la hipoglucemia se expresó como una tasa de episodios, se calculó la DMP, y cuando la hipoglucemia se expresó en términos del número de pacientes que tenían episodio(s), se calculó el RR. Debido a datos insuficientes, no todos los ECAs podrían usarse para derivar estadísticas de resumen.

De los 28 ECAs que informaron datos de hipoglucemia para DM tipo 2, 13 compararon ILis con HI, seis compararon ILis con OAD, seis compararon IAsp con HI, uno comparó IAsp con OAD y dos compararon Iglu con HI. Solo los ensayos con suficientes datos podrían incluirse en el meta-análisis.

ILis versus HI: Siete ECAs que involucraron a 2762 pacientes y que informaron hipoglucemia general como episodios por paciente por 30 días fueron combinados. La tasa de hipoglucemia total fue menor para ILis en comparación con HI, pero la diferencia no fue significativa. La DMP (IC del 95%) fue -0.16 (-0.39, 0.07).

Table 13a: WMD in hypoglycemia (expressed as episodes per patient per month) for type 2 DM					
Comparison	Type of Hypoglycemia	Number of Trials	Number of Patients*	Random Effects Model	
				WMD (95% CI) [†]	Heterogeneity I ²
ILis (or ILisMix) versus HI (or HIMix)	overall	7	2,762	-0.16 (-0.39, 0.07)	0%
	nocturnal	2	1,570	-0.24 (-0.39, -0.08)	0%
ILis versus Sulfonylurea	overall	3	912	NP	86.8%
	severe	1	597	-0.01 (-0.03, 0.01)	NA
	nocturnal	2	881	-0.06 (-0.11, -0.02)	0%
ILis versus Metformin	overall	1	81	0.40 (-0.23, 1.03)	NA

*For crossover trials, patients counted twice, as they participate in all treatment arms and act as their own control. [†]With high heterogeneity (I² >75%), pooling to derive summary estimates not performed. NA=not applicable, NP=not pooled.

Table 13b: Relative risk of hypoglycemia in type 2 DM					
Comparison	Type of Hypoglycemia	Number of Trials	Number of Patients*	Random Effects Model	
				RR (95% CI) [†]	Heterogeneity I ²
ILis or ILisMix versus HI or HIMix	overall	3	384	1.24 (0.90, 1.71)	0%
	severe	2	1,622	0.43 (0.08, 2.37)	0%
	nocturnal	1	178	1.63 (0.71, 3.73)	NA
ILis versus sulfonylurea	overall	2	315	NP	90.9%
IAsp (or IAspMix) versus HI or (HIMix)	overall	3	676	1.02 (0.87, 1.20)	0%
	severe	1	218	0.32 (0.09, 1.07)	NA
	nocturnal	1	93	0.65 (0.28, 1.53)	NA
IAsp versus sulfonylurea	overall	1	184	2.24 (1.28, 3.91)	NA
IGlu (or IGLu Mix) versus HI (or HIMix)	overall	1	812	0.95 (0.85, 1.08)	NA
	severe	2	1,704	0.67 (0.24, 1.86)	45.4%
	nocturnal	2	1,704	0.77 (0.57, 1.03)	47.6%

*For crossover trials, patients counted twice, as they participate in all treatment arms and act as their own control. [†]With high heterogeneity (I² >75%), pooling to derive summary estimates not performed. NA=not applicable; NP=not pooled.



Se agruparon tres ECAs, que incluyeron 384 pacientes y que informaron hipoglucemia general como el número de pacientes que tuvieron episodios. El RR fue más alto con ILis en comparación con HI, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El RR (IC del 95%) fue 1,24 (0,91, 1,71). Al agrupar los datos de dos ECAs que incluyeron 1622 pacientes, se encontró que el RR de hipoglucemia grave fue menor con ILis en comparación con HI, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El RR (IC 95%) fue 0.43 (0.08, 2.37). Cuando se combinaron dos ECAs con 1570 pacientes, hubo una disminución en la tasa de hipoglucemia nocturna (episodios por paciente por 30 días) con ILis en comparación con HI. La DMP (IC del 95%) fue -0,24 (-0,39, -0.08). Un ECA con 178 pacientes mostró que el RR de hipoglucemia nocturna fue más alto con ILis en comparación con HI. La diferencia no fue significativa. El RR (IC del 95%) fue 1.63 (0.71, 3.73).

ILis versus anidiabéticos orales (ADO): Tres ECAs, al comparar ILis con Sfu, mostraron resultados inconsistentes para la hipoglucemia general (episodios por paciente por 30 días). Los valores de DMP (IC 95%) fueron 0.3 (-0.11, 0.71), -0.17 (-0.35, 0.01) y 0.25 (0.13, 0.37). Dos ECAs, comparando ILis con Sfu, mostraron resultados opuestos para el riesgo de hipoglucemia general. Los valores de RR (IC del 95%) fueron 0,45 (0,14, 1,44) y 4,32 (2,23, 8,38). Un ECA, con 597 pacientes, mostró que la tasa de hipoglucemia severa era menor con ILis que con ADO, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. La DMP fue -0.01 IC95% (-0.03, 0.01). La agrupación de los datos de dos ECAs que incluyeron 881 pacientes mostró que hubo una disminución estadísticamente significativa en la hipoglucemia nocturna con ILis en comparación con OAD. La DMP (IC del 95%) fue -0.06 (-0.11, -0.02).

c) Calidad de vida

Los datos de calidad de vida, observados en el 25% de los informes, sugieren que no hay diferencia entre ILis y HI en términos de satisfacción o bienestar del tratamiento. En comparación con los ADO, sin embargo, la evidencia limitada sugiere que la satisfacción del paciente mejora entre los que usan una formulación de ILis.

Conclusiones de los autores

Para la DM tipo 2, el tratamiento con análogos de insulina de acción rápida no demostró diferencias en los niveles de HbA1c, en comparación con insulina humana; ni dio lugar a reducciones significativas en los episodios de hipoglucemia. En comparación con antidiabéticos orales, se observaron mejoras en HbA1c con insulina lispro e insulina aspart.



d.2 ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN PROLONGADA (INSULINA DETEMIR E INSULINA GLARGINA)

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH) (2008)⁴⁸. *Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes – Update of CADTH Technology Report No. 92*⁴⁹

publicó la actualización del informe de la tecnología CADTH N° 92 preparado por el Servicio Canadiense de Prescripción y Utilización de Medicamentos Óptimos (COMPUS), un servicio de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH), en el cual señala lo siguiente:

Revisión de la evidencia: Informe de la tecnología CADTH N° 92

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática y un meta-análisis de la eficacia clínica y la seguridad de los análogos de insulina de acción prolongada comparado con la insulina humana no modificada de acción prolongada e intermedia y los antidiabéticos orales, para el tratamiento de la diabetes tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional.

Características de los estudios

Se incluyeron un total de 26 artículos a la revisión más 32 artículos del informe de tecnología N° 92. En total 58 artículos para la actualización de la revisión. Estos 58 artículos representaron 52 ECAs únicos. De estos, 32 incluyeron pacientes con diabetes tipo 1 (incluidas poblaciones pediátricas y adultas) y 20 incluyeron pacientes adultos con diabetes tipo 2. No se identificaron ECAs pertenecientes a análogos de insulina de acción prolongada en diabetes gestacional o diabetes pediátrica tipo 2. La duración del ensayo varió de cuatro a 52 semanas. La calidad general de la mayoría de los ECAs fue baja. Todos los estudios fueron de diseño abierto.

⁴⁸ Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. *Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness* [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

⁴⁹ Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes – Update of CADTH Technology Report No. 92. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008.



Resultados de los estudios en Diabetes mellitus tipo 2 – Población adulta

a) Hemoglobina glicosilada

Table 15: Summary of results of meta-analyses for comparison of long-acting insulin analogues versus NPH insulin or OADs in adult type 2 DM – Overall results, subgroup analyses, and sensitivity analyses for mean A1c (%) and RR of achieving A1c ≤ 7%.

Comparison	Analysis	Mean A1c (%)				RR of Achieving A1c ≤ 7%				
		No. of RCTs	Sample Size	WMD (95% CI)	I ² (%)	No. of RCTs	Sample Size	RR (95% CI)	I ² (%)	
IGlar vs. NPH (with OADs)	All RCTs	9	3,397	-0.05 (-0.13, 0.04)	13.4	2	1,237	1.19 (0.80, 1.77)	77.6	
	<i>Subgroup analysis by OAD</i>									
	OAD=Sfu	4	1,407	-0.18 (-0.30, -0.05)	0	1	481	1.50 (1.05, 2.16)	NA	
	OAD=MF	1	110	-0.02 (-0.38, 0.34)	NA	0	NA	NA	NA	
	OAD=var	4	1,880	0.03 (-0.07, 0.12)	0	1	456	1.01 (0.90, 1.14)	NA	
	<i>Sensitivity analysis</i>									
Removal of RCTs ≤ 3 months	7	3,241	-0.06 (-0.14, 0.03)	12.8	0	NA	NA	NA		
IGlar vs. NPH (w/o OADs)*	All RCTs	1	518	0.28 (0.07, 0.49)	NA	1	100	0.81 (0.32, 2.06)	NA	
IDet vs. NPH (with various OADs)	All RCTs	3	1,159	0.13 (0.03, 0.22)	2.2	1	463	0.95 (0.85, 1.06)	NA	
IDet vs. NPH (with pre-meal IAsp)	All RCTs	1	505	0.10 (-0.18, 0.38)	NA	0	NA	NA	NA	
IDet+IAsp vs. NPH+IH	All RCTs	1	394	0.06 (-0.31, 0.19)	NA	0	NA	NA	NA	
IDet vs. IGlar (with various OADs)	All RCTs	1	582	0.10 (-0.06, 0.26)	NA	1	582	1.00 (0.86, 1.17)	NA	
IDet vs. IGlar (with pre-meal IAsp)	All RCTs	1	385	0.20 (0.10, 0.30)	NA	0	NA	NA	NA	
IGlar vs. TZDs as add-on to Sfu+MF	All RCTs	3	624	-0.20 (-0.38, -0.01)	14.5	1	226	0.98 (0.74, 1.29)	NA	
	<i>Subgroup analysis by TZD</i>									
	TZD=Pl0	1	388	-0.30 (-0.05, -0.10)	NA	0	NA	NA	NA	
TZD=Ros	2	236	-0.05 (-0.30, 0.21)	0	1	226	0.98 (0.74, 1.29)	NA		

* Most subjects (>60%) also used regular human insulin for postprandial control in the single study that reported this comparison.²⁴
A1c=glycosylated hemoglobin; CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; IAsp=insulin aspart; IDet=insulin detemir; IGlar=insulin glargine; MF=metformin; NA=not applicable; NPH=neutral protamine Hagedorn; OAD=oral antidiabetic; Pl0=pioglitazone; RCT=randomized controlled trial; Ros=rosiglitazone; RR=relative risk; Sfu=sulfonylurea; TZD=thiazolidinedione; var=various; vs.=versus; WMD=weighted mean difference.

Para pacientes adultos con diabetes tipo 2 que reciben fármacos antidiabéticos orales, la diferencia agrupada en la media de A1C entre grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa para IGlar en comparación con NPH y favoreció significativamente a NPH en la comparación con IDet (DMP [IC 95%] = 0,13 [0.03 a 0.22]). Para los pacientes que no recibieron medicamentos antidiabéticos orales, la reducción en la media de A1C para quienes usan IGlar más IH, en comparación con aquellos que usan NPH más IH, fue estadísticamente significativa (DMP [IC 95%] = 0.28% [0.07 a 0.49]). Además, la A1C se redujo estadísticamente significativa en el análisis agrupado de IGlar versus tiazolidinedionas (TZD) (DMP [IC95%] = -0.20% [-0.38 a -0.01]). Los resultados de un único ECA mostró una reducción de A1C estadísticamente significativa para IDet más IAsp en comparación con IGlar más IAsp (DMP [IC95%] = 0,20% [0,10 a 0,30]).

b) Glucosa plásmatica en ayunas

Para la glucosa plasmática en ayunas (GPA), no hubo diferencias estadísticamente significativa entre el tratamiento con IGlár frente a NPH, IDet frente a NPH o IDet versus IGlár. Se observó una disminución estadísticamente significativa en la GPA para IGlár en comparación con rosiglitazona (DMP [IC 95%] = -1.04 mmol / L [-1.64 a -0.45]).

Table 16: Summary of results of meta-analyses for comparison of long-acting insulin analogues versus NPH insulin or OADs in adult type 2 DM – Overall results, subgroup analyses, and sensitivity analyses for mean FPG (mmol/L)

Comparison	Analysis	No. of RCTs	Sample size	WMD (95% CI) in FPG (mmol/L)	I ²
IGlár vs. NPH (with OADs)	All RCTs	6	2,406	-0.10 (-0.28, 0.07)	0
	<i>Subgroup analysis by OAD</i>				
	OAD=Sfu	3	948	-0.12 (-0.34, 0.09)	0
	OAD=var	3	1,458	-0.06 (-0.36, 0.24)	0
IDet vs. NPH (with various OADs)	All RCTs	2	784	-0.14 (-1.02, 0.74)	83.2 %
IDet vs. NPH (with pre-meal IAsp)	All RCT	1	461	0.1 (-0.61, 0.81)	NA
IDet vs. IGlár (with various OADs)	All RCT	1	582	0.1 (-0.31, 0.51)	NA
IDet vs. IGlár (with pre-meal IAsp)	All RCT	1	385	0.1 (-0.67, 0.87)	NA
IGlár vs. Ros	All RCTs	2	236	-1.04 (-1.64, -0.45)	0
	<i>Sensitivity analysis</i>				
	Removal of studies only reporting mean change from baseline	1	20	-1.18 (-3.32, 0.87)	NA

CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; FPG=fasting plasma glucose; IAsp=insulin aspart; IDet=insulin detemir; IGlár=insulin glargine; NA=not applicable; NPH=neutral protamine Hagedorn; OAD=oral antidiabetic; RCT=randomized controlled trial; Ros=rosiglitazone; Sfu=sulfonylurea; var=various; vs.=versus; WMD=weighted mean difference.

c) Glucosa plasmática posprandial de dos horas

Ningún estudio informó datos sobre este resultado.

d) Hipoglicemia

Table 17: Summary of results of meta-analyses for comparison of insulin glargine versus NPH in adult type 2 DM, in patients also receiving oral antidiabetic agents – Overall results, subgroup analyses, and sensitivity analyses for RR and rate ratio of severe, nocturnal, and overall hypoglycemia

Type of Hypo-glycemia	Analysis	RR				Rate Ratio				
		No. of RCTs	Sample Size	RR (95% CI)	I ² (%)	No. of RCTs	Sample Size	Rate Ratio (95% CI)	I ² (%)	
Severe	All RCTs	7	2,866	0.66 (0.29, 1.48)	64.3	3	1,681	0.56 (0.35, 0.91)	84.5	
	<i>Subgroup analysis by OAD</i>									
	OAD=Sfu	4	1,408	0.40 (0.17, 0.94)	51.9	2	925	0.33 (0.19, 0.60)	71.4	
	OAD=var	3	1,458	1.44 (0.64, 3.22)	0	1	367	1.65 (0.71, 3.81)	NA	
Nocturnal	All RCTs	7	2,532	0.56 (0.47, 0.68)	32.3	4	1,705	0.41 (0.29, 0.59)	92.2	
	<i>Subgroup analysis by OAD</i>									
	OAD=Sfu	4	1,408	0.63 (0.52, 0.75)	19.1	3	949	0.36 (0.32, 0.40)	0	
	OAD=var	3	1,124	0.46 (0.34, 0.60)	0	1	756	0.58 (0.53, 0.64)	NA	
Overall	All RCTs	8	2,642	0.87 (0.81, 0.93)	0	4	1,705	0.82 (0.64, 1.06)	94.1	
	<i>Subgroup analysis by OAD</i>									
	OAD=Sfu	4	1,408	0.88 (0.80, 0.96)	18.3	3	949	0.78 (0.48, 1.28)	95.5	
	OAD=MF	1	110	0.95 (0.68, 1.32)	NA	NA	NA	NA	NA	
	OAD=var	3	1,124	0.80 (0.69, 0.94)	0	1	756	0.79 (0.74, 0.83)	NA	

CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; MF=metformin; NA=not applicable; NPH=neutral protamine Hagedorn; OAD=oral antidiabetic; RCT=randomized controlled trial; RR=relative risk; Sfu=sulfonylurea; var=various.

El riesgo de hipoglucemia nocturna se redujo estadísticamente de forma significativa para los pacientes que recibieron IGLar más ADO, en comparación con los pacientes que usaron NPH más ADO [RR (IC 95%) = 0,56 (0,47, 0,68)]; pacientes que reciben IGLar pero no ADO en comparación con aquellos que usan NPH sin ADO [RR (IC 95%) = 0.78 (0.62, 0.98)]; pacientes que usan IDet más ADO, en comparación con los pacientes que usan NPH más ADO [RR (IC 95%) = 0.53 (0.31, 0.91)]; pacientes que usan IDet más IAsp, en comparación con los pacientes que usan NPH más IAsp [RR (IC 95%) = 0,66 (0,45, 0,96)]; y pacientes que usan IDet más IAsp, en comparación con los pacientes que usan NPH más IH [RR (IC 95%) = 0.54 (0.30, 0.97)]. La frecuencia de hipoglucemia nocturna, para pacientes que recibieron ADO, se redujo significativamente para IGLar versus NPH [razón de tasas (IC 95%) = 0.41 (0.29, 0.59)], y para IDet versus NPH [razón de tasas (IC 95%) = 0.48 (0,42, 0,55)].

El riesgo de hipoglucemia grave, para los pacientes que tomaban ADO, no fue diferente estadísticamente significativo entre IGLar versus NPH o IDet frente a NPH. Sin embargo, la frecuencia de hipoglucemia severa se redujo de forma estadísticamente significativa para IGLar frente a NPH [razón de tasas (IC 95%) = 0,56 (0,35, 0,91)] e IDet frente a NPH [razón de tasas (IC 95%) = 0.13 (0.02, 0.91)]. Para los pacientes que no toman ADO, el riesgo de hipoglucemia severa para aquellos que usan IGLar en comparación con aquellos que usan NPH no fue estimable.

El riesgo, pero no la frecuencia, de la hipoglucemia general para los pacientes que toman ADO se redujo estadísticamente de manera significativa para los que usaron IGlár en comparación con los que usaron NPH [RR (IC 95%) = 0,87 (0,81, 0,93)]. Para los pacientes que no toman ADO, el riesgo de hipoglucemia general no fue diferente estadísticamente significativamente para aquellos que usan IGlár en comparación con aquellos que usan NPH. Las diferencias en la frecuencia de hipoglucemia general no fueron estimables para esta comparación de tratamiento. Por el contrario, la frecuencia, pero no el riesgo de hipoglucemia general, para los pacientes que toman ADO, se redujo estadísticamente de forma significativa para el grupo IDet en comparación con el grupo NPH [razón de tasas (IC 95%) = 0,549 (0,48, 0,72)]. Las comparaciones de la frecuencia de hipoglucemia nocturna, grave y global para IGlár frente a NPH no fueron estimables para los pacientes que no recibieron ADO.

Table 18: Summary of results for comparison of IGlár versus NPH in adult type 2 DM, in patients not receiving OADs* – RR of severe, nocturnal, and overall hypoglycemia

Type of Hypoglycemia	Analysis	No. of RCTs	Sample Size	RR (95% CI)
Severe	All RCTs	1	100	NE
Nocturnal	All RCTs	1	518	0.78 (0.62, 0.98)
Overall	All RCTs	1	518	0.92, (0.81, 1.05)

* Most subjects (>60%) also used regular human insulin for postprandial control in the single study that reported this comparison.²⁴
 CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; IGlár=insulin glargine; NE=not estimable; NPH=neutral protamine Hagedorn; OAD=oral antidiabetic agent; RCTs=randomized controlled trials; RR=relative risk.

Table 19: Summary of results of meta-analyses for comparison of IDet versus NPH in adult type 2 DM, in patients also receiving OADs – Relative risk and rate ratio of severe, nocturnal, and overall hypoglycemia

Type of Hypoglycemia	Analysis	RR				Rate Ratio			
		No. of RCTs	Sample Size	RR (95% CI)	I ² (%)	No. of RCTs	Sample Size	Rate Ratio (95% CI)	P (%)
Severe	All RCTs	2	808	0.75 (0.03, 20.01)	68.8	1	463	0.13 (0.02, 0.91)	NA
Nocturnal	All RCTs	2	808	0.53 (0.31, 0.91)	51.6	3	1,161	0.48 (0.42, 0.55)	0
Overall	All RCTs	2	808	0.65 (0.39, 1.07)	82.1	3	1,161	0.59 (0.48, 0.72)	86.9

CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; NA=not applicable; NPH=neutral protamine Hagedorn; OADs=oral antidiabetic agents; RCTs=randomized controlled trials; RR=relative risk.

e) Índice de masa corporal

Table 23: Summary of results of meta-analysis for comparison of long-acting insulin analogues with NPH or TZDs in adult type 2 DM – BMI

Comparison	Analysis	No. of Trials	Sample Size	WMD (95% CI) in BMI (kg/m ²)	I ² (%)
Glargine vs. NPH (with Sfu)	All RCTs	2	467	-0.19 (-0.76, 0.38)	0
Glargine vs. rosiglitazone	All RCTs	1	20	-0.50 (-4.11, 3.11)	NA

BMI=body mass index; CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; NA=not applicable; NPH=neutral protamine Hagedorn; RCTs=randomized controlled trials; Sfu=sulfonylurea; TZDs=thiazolidinediones; WMD=weighted mean difference.

Conclusión de los autores:

La mayoría de los estudios de los análogos de insulina de acción prolongada fueron de mala calidad y no fueron diseñados para medir diferencias en los resultados clínicamente importantes. En pacientes con DM tipo 2 tratados con IGLar o IDet, los niveles medios de A1c fueron similares a los alcanzados con NPH. Tanto IGLar como IDet redujeron significativamente el riesgo de hipoglucemia nocturna en pacientes con DM tipo 2. Hubo datos comparativos limitados para IGLar versus IDet. Se necesitan estudios comparativos a largo plazo de mayor calidad para determinar definitivamente los beneficios y daños clínicamente relevantes de los análogos de insulina de acción prolongada en comparación con las insulinas convencionales.

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG) (2009)⁵⁰ publicó un informe de ETS titulado "***Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 2***". Los investigadores de la ETS realizaron las siguientes conclusiones:

Insulina glargina contra insulina NPH

Para el tratamiento en el marco de la terapia con insulina intensificada, no hay pruebas de un beneficio adicional de la insulina glargina frente a la insulina NPH.

Para el tratamiento en el marco de un esquema de tratamiento con insulina basal en combinación con ADO, tampoco hay pruebas de un beneficio adicional de insulina glargina frente a insulina NPH cuando se optimiza el uso de insulina NPH. Los estudios que investigan un esquema de tratamiento con insulina basal en combinación con ADO, no fue posible la adaptación requerida de la frecuencia de las inyecciones de insulina NPH a las circunstancias individuales, que se realiza en la práctica clínica. Las diferencias se mostraron en estudios en los que se inyectó insulina NPH una vez al día por las noches. En estos estudios, en la evaluación conjunta de la hipoglucemia nocturna no grave y la disminución de la glucosa sanguínea a largo plazo, los datos proporcionan pruebas de la superioridad de la insulina glargina frente a la insulina NPH (ambas inyectadas por las noches) y también proporcionan una indicación de la superioridad de la insulina glargina (mañanas) frente a la insulina NPH (por la noche). Además, en la evaluación conjunta de la disminución de la glucosa en sangre a largo plazo y la hipoglucemia grave (nocturna y general), los datos proporcionan una indicación de la superioridad de la insulina glargina (mañanas) frente a la insulina NPH (por la noche).

Un estudio a largo plazo en el que se administró insulina glargina (una vez al día) e insulina NPH (dos veces al día) en el marco de diferentes esquemas de tratamiento tampoco resultó un beneficio adicional. Sin embargo, este estudio proporcionó una indicación de un beneficio adicional de la insulina glargina con respecto a la evaluación conjunta de la hipoglucemia grave y la disminución de la glucosa en sangre a largo plazo.

Para el tratamiento en el marco de la terapia con insulina convencional, no hay pruebas de un beneficio adicional de la insulina glargina frente a la insulina NPH, debido a la falta de datos.

⁵⁰ Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 2. IQWiG Reports - Commission No. A05-03. 2009. <https://www.iqwig.de>

En general, los beneficios a largo plazo y los daños de la insulina glargina frente a la insulina NPH con respecto a las complicaciones tardías de la diabetes no se han investigado suficientemente. Con respecto al aspecto "cambios en el fondo de ojo con la terapia con insulina glargina", con consideración del estudio a largo plazo realizado sobre esta cuestión, los datos no proporcionan indicaciones del daño causado por la insulina glargina.

Insulina detemir contra insulina NPH

Para el tratamiento en el marco de la terapia intensificada con insulina, los datos no proporcionan pruebas de un beneficio adicional de la insulina detemir frente a la insulina NPH.

Para el tratamiento en el marco de un esquema de tratamiento con insulina basal en combinación con ADO, no hay pruebas de un beneficio adicional de la insulina detemir en comparación con la insulina NPH. Tanto para la administración una vez al día como dos veces al día, en cada caso los datos proporcionan una indicación de un beneficio adicional de la insulina detemir frente a la insulina NPH con respecto a la evaluación conjunta de la hipoglucemia nocturna no grave y la disminución de la glucemia a largo plazo. Para la comparación de la administración dos veces al día de insulina detemir e insulina NPH, los datos también proporcionan una indicación de un beneficio adicional de insulina detemir con respecto a la evaluación conjunta de la tasa global de hipoglucemia no grave y la reducción a largo plazo de la glucemia.

Para el tratamiento en el marco de la terapia con insulina convencional, no hay pruebas de un beneficio adicional de la insulina detemir frente a la insulina NPH, debido a la falta de datos.

Hay pruebas de un menor aumento de peso con insulina detemir en comparación con la insulina NPH. Después de 6 meses de tratamiento, la diferencia de medias entre los grupos fue de aproximadamente 0.4 kg a 1.6 kg. La relevancia de esta diferencia no está clara. Tampoco está claro si este efecto es a largo plazo, ya que solo estaban disponibles estudios con una duración máxima de 11 meses.

En general, los beneficios y daños a largo plazo de la insulina detemir frente a la insulina NPH con respecto a las complicaciones tardías diabéticas no se han investigado suficientemente.

EL PROYECTO DIME (DECISIONES INFORMADAS SOBRE MEDICAMENTOS DE ALTO IMPACTO FINANCIERO) (2015)⁵¹ publicó un informe "*Evaluación regional completa de los Análogos de Insulina de Acción Prolongada para el tratamiento de pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 insulino-requiriente*", en la cual los investigadores concluyeron que esta tecnología no se debería cubrir por las siguientes razones:

Los Análogos de Insulina de Acción Prolongada (AIAP) (insulina glargina e insulina detemir) son equivalentes a insulina NPH en términos de control glicémico medido por los niveles de hemoglobina glucosilada. Con respecto a los eventos de hipoglucemia severa,

⁵¹ Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG Evaluación regional completa de los Análogos de Insulina de Acción Prolongada en DM2. (2015)

los AIAP no han demostrado reducir el riesgo comparados con insulina NPH. Los AIAP reducen modestamente el riesgo de hipoglucemia sintomática y nocturna; sin embargo, los resultados deben ser interpretados cuidadosamente debido a que los estudios que evaluaron estos desenlaces poseen alto riesgo de sesgo de ejecución. Es necesario que se realicen estudios de buena calidad que valoren el real beneficio de los AIAP en cuanto a los desenlaces de hipoglucemia; la evidencia actual no permite concluir que sean superiores comparados con insulina NPH. Es importante proveer una información clara de los efectos reales esperados con los AIAP, tanto en el personal médico como en los pacientes.

d.3 LINAGLIPTINA, VILDAGLIPTINA Y EMPAGLIFLOZINA COMO MONOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) (2016)⁵² publicó una evaluación de la tecnología titulada "**Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes (TA390)**" en la que realizan la siguiente recomendación:

1.1 Canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina como monoterapias se recomiendan como opciones para tratar la diabetes tipo 2 en adultos para quienes la metformina está contraindicada o no es tolerada y cuando la dieta y el ejercicio solos no proporcionan un control glucémico adecuado, solo si:

- Un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) ya ha sido prescrito; y
- Una sulfonilurea o pioglitazona no es apropiada.

1.2 Adultos cuyo tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina como monoterapia no se recomienda en esta guía del NICE, pero iniciaron el tratamiento, dentro del sistema nacional de salud inglés (NHS), antes que se publicara esta guía, debería poder continuar el tratamiento hasta que ellos y su médico del NHS consideren apropiado suspenderlo.

d.4 GLIMEPIRIDA

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH) (2015)⁵³. "**Glyburide, Gliclazide or Glimepiride for Elderly Patients with Type 2 Diabetes: A Review of the Clinical Effectiveness and Safety – An Update**". La Agencia Canadiense publicó en el 2015 un reporte de respuesta rápida sobre la efectividad clínica y seguridad de glibenclamida, glicazida o glimepirida en pacientes adultos ≥ 60 años de edad con diabetes tipo 2.

Se identificaron un total de 238 citas en la búsqueda bibliográfica. Después de la revisión de títulos y resúmenes, se excluyeron 224 citas y se recuperaron 14 informes potencialmente relevantes de la búsqueda electrónica para una revisión de texto completo. Una publicación potencialmente relevante fue recuperada de la búsqueda de

⁵² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes (TA390) Technology appraisal guidance. 2016. nice.org.uk/guidance/ta390

⁵³ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response Report: Summary with critical appraisal. Glyburide, Gliclazide or Glimepiride for Elderly Patients with Type 2 Diabetes: A Review of the Clinical Effectiveness and Safety – An Update. 2015



literatura gris. De estos 15 artículos potencialmente relevantes, cuatro publicaciones cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en este informe.

Table A2: Characteristics of Included Non-Randomized Studies						
First Author, Publication Year, Country	Study Design	Patient Characteristics, Sample Size, Database Source	Intervention	Comparator(s)	Clinical Outcomes	Follow-up Duration
Huang, 2015, ³¹ Canada	Retrospective cohort study	Patients (≥85 years) with type 2 diabetes and ischemic heart disease (baseline HbA1c not reported) dispensed an oral antidiabetic drug between 1998 and 2010; n = 2264 for gliclazide, n = 3289 for glyburide and n = 740 for repaglinide); Administrative health records from the province of Alberta	Glyburide	Gliclazide; Repaglinide	Composite (all-cause mortality, new onset of atrial fibrillation, stroke, heart failure, or myocardial infarction within 30 days of the index date); Individual components of composite outcome	Follow up restricted to 30 days post ischemic heart disease hospitalization
Lee, 2015, ⁴² South Korea	Retrospective cohort study	Patients (older than 20 years) with type 2 diabetes (>85% with HbA1c ≥ 7%) who used an oral antidiabetic drug; Subgroup analysis of patients ≥62 years; n = 1427 for glimepiride, n = 1427 for gliclazide; Attended a university-affiliated tertiary-care hospital; patient database accessed for health information	Glimepiride	Gliclazide	End-stage renal disease; Doubling of creatinine	Median follow up = 4.7 years
Abdelmoneim, 2014 ³³ Canada	Nested case-control study (based on administrative health data)	Patients with type 2 diabetes (≥66 years, baseline HbA1c not reported) who used an oral antidiabetic drug between 1998 and 2010; glyburide (n = 13 884 for glyburide, n = 7441 for gliclazide); Administrative health data of patients with prescription drug coverage from Alberta Blue Cross	Glyburide	Gliclazide	Acute coronary syndrome related hospitalization or death; Pneumonia	Mean follow up (SD) in years: Gliclazide = 5.4(4.1); Glyburide = 5.5 (4.0)
Juurink, 2012 ³⁴ Canada	Population-based retrospective cohort study	Patients with type 2 diabetes and active coronary artery disease (≥66 years, baseline HbA1c not reported) dispensed an oral antidiabetic drug between 2007 and 2010; glyburide (n = 1690 for glyburide, n = 984 for gliclazide); Databases included the Ontario Public Drug Program Benefit Program, National Ambulatory Care Reporting System database and Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database, Ontario Health Insurance Plan Database and Registered Persons Database	Glyburide	Gliclazide	Acute myocardial infarction ; Percutaneous coronary intervention procedure; Secondary: haemorrhage and pneumonia	Median follow up: Glyburide = 318 days; Gliclazide = 220 days

HbA1c = glycated hemoglobin



Se plantearon dos preguntas clínicas cuyos resultados son los siguientes:

¿Cuál es la efectividad clínica comparativa de glibenclamida versus glicazida o glimepirida en pacientes adultos mayores con diabetes tipo 2?

Ninguna evidencia relevante fue identificada con respecto a la efectividad clínica comparativa de glibenclamida versus glicazida o glimepirida en este grupo de pacientes; por lo tanto no proporcionaron ningún resumen.

¿Cuál es la evidencia clínica con respecto a la seguridad de glibenclamida versus glicazida o glimepirida en pacientes adultos mayores con diabetes tipo 2?

Resultados cardiovasculares. Hubo desacuerdo entre los tres estudios, que evaluaron los resultados cardiovasculares individuales y compuestos. Un estudio de cohorte retrospectivo informó que no hay diferencias en el riesgo de progresión hacia un resultado compuesto de mortalidad por todas las causas, nuevo inicio de fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio dentro de los 30 días de la fecha índice entre los usuarios de gliclazida y glibenclamida. Además, cada resultado individual analizado por separado mostró que no hay diferencias en el riesgo de progresión entre los grupos de gliclazida y glibenclamida. Un estudio anidado de casos y controles informó un aumento en las probabilidades de hospitalización o muerte relacionada con el síndrome coronario agudo, con un número necesario para causar daño (NND) de 50 para el tratamiento con glibenclamida versus gliclazida. Cuando el resultado compuesto se analizó por separado, solo la hospitalización por síndrome coronario agudo se asoció significativamente con el uso de glibenclamida. El otro estudio de cohortes retrospectivo no observó diferencias en el riesgo de progresión hacia un resultado compuesto de muerte u hospitalización debido a infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca después de la hospitalización índice entre los usuarios de glibenclamida y gliclazida. Cuando se analizaron por separado, el riesgo de progresión a componentes individuales del resultado compuesto también fue similar entre los grupos. No hubo datos disponibles sobre los eventos adversos cardiovasculares asociados con glimepirida.

Resultados renales. Un estudio de cohortes retrospectivo concluyó que la glimepirida se asoció con un mayor riesgo de progresión a enfermedad renal en etapa terminal y una duplicación de la creatinina sérica en al menos 132,6 $\mu\text{mol/L}$ en pacientes de 62 años o más versus gliclazida. No hubo datos disponibles sobre los eventos adversos renales asociados con glibenclamida.

Resultados secundarios. No se observaron diferencias en las probabilidades de neumonía o riesgo de progresión a neumonía o hemorragia entre los grupos de tratamiento para los dos estudios que evaluaron el marcador.



APPENDIX 4: Main Study Findings and Author's Conclusions

Table A4: Summary of Findings of Included Non-Randomized Studies				
Outcome	Intervention	Comparator	Effect estimate	Author's Conclusions
Huang, 2015,³¹ Canada				
Composite cardiovascular outcome ^a	Gliclazide	Glyburide	aHR = 0.91 (95% CI, 0.78 to 1.05)	No difference in the risk of progression to the composite outcome, mortality, new onset atrial fibrillation, new onset stroke, new onset heart failure and new onset myocardial infarction between groups
Mortality	Gliclazide	Glyburide	aHR = 0.84 (95% CI, 0.70 to 1.01)	
New onset atrial fibrillation	Gliclazide	Glyburide	aHR = 0.98 (95% CI, 0.81 to 1.19)	
New onset stroke ^b	Gliclazide	Glyburide	aHR = 0.92 (95% CI, 0.63 to 1.32)	
New onset heart failure ^c	Gliclazide	Glyburide	aHR = 0.98 (95% CI, 0.80 to 1.19)	
New onset myocardial infarction ^d	Gliclazide	Glyburide	aHR = 1.07 (95% CI, 0.79 to 1.44)	
Lee, 2015,³² South Korea				
<i>Subgroup of patients aged ≥ 62 years</i>				
End-stage renal disease ^e	Glimepiride	Gliclazide	HR = 0.35 (95% CI, 0.14 to 0.88)	Despite no differences observed in the overall study population, for patients aged 62 years and older, there was an increased risk of progression to end-stage renal disease as well as doubling of creatinine in the glimepiride group versus the gliclazide group
Doubling of serum creatinine to at least 132.6 μmol/L	Glimepiride	Gliclazide	HR = 0.52 (95% CI, 0.27 to 0.99)	
Abdelmoneim, 2014³³, Canada				
Acute coronary syndrome related hospitalization or death	Glyburide	Gliclazide	aOR = 1.14 (95% CI, 1.08 to 1.23); NNH = 50	<ul style="list-style-type: none"> • Small but increased odds of acute coronary syndrome related hospitalization or death corresponding to an extra 50 persons needing to be treated with glyburide for one additional patient to suffer from an ACS event • Increased odds of hospitalization or death due to acute coronary syndrome was observed in users of glyburide versus gliclazide • When analyzed separately, glyburide users had an increased odds of acute coronary syndrome related hospitalization but not death
Acute coronary syndrome related hospitalization	Glyburide	Gliclazide	aOR = 1.14 (95% CI, 1.08 to 1.24)	
Acute coronary syndrome related death	Glyburide	Gliclazide	aOR = 1.14 (95% CI, 0.95 to 1.36)	
Pneumonia-related hospitalization or death	Glyburide	Gliclazide	aOR = 1.05 (95% CI, 0.98 to 1.15)	
				<ul style="list-style-type: none"> • No differences observed in the odds of pneumonia-related hospitalization or death
Juurink, 2012³⁴ Canada				
Composite outcome ^g	Glyburide	Gliclazide	aHR = 1.01 (95% CI, 0.86 to 1.18)	Glyburide users had a similar risk of progressing to the composite outcome and individual components comprising the composite outcome as gliclazide users
Myocardial infarction	Glyburide	Gliclazide	aHR = 1.08 (95% CI = 0.85 to 1.38)	
Heart Failure	Glyburide	Gliclazide	aHR = 0.85 (95% CI = 0.65 to 1.13)	
Death	Glyburide	Gliclazide	aHR = 1.04 (95% CI, 0.82 to 1.33)	
Hemorrhage	Glyburide	Gliclazide	aHR = 1.09 (95% CI, 0.78 to 1.57)	
Pneumonia	Glyburide	Gliclazide	aHR = 1.05 (95% CI, 0.79 to 1.39)	

^aAll-cause mortality or new onset of atrial fibrillation, stroke, heart failure, or myocardial infarction within 30 days following the index date

^bExcluding patients with a relevant diagnosis within 3 years prior to their index date

^cPersistent need for dialysis or kidney transplantation

^dDeath or hospitalization for either acute myocardial infarction or heart failure after the index hospitalization

aHR = adjusted hazard ratio; aOR = adjusted odds ratio; NNH = number needed to harm



Conclusiones e implicaciones para la toma de decisiones o la política realizada por los autores.

Se identificaron cuatro estudios no aleatorizados con respecto a la seguridad de glibenclamida, gliclazida o glimepirida en pacientes ancianos con diabetes tipo 2. Los resultados de un estudio indicaron riesgos renales potenciales para pacientes ancianos que usaban glimepirida versus gliclazida, mientras que tres estudios que evaluaban los resultados cardiovasculares no fueron concluyentes colectivamente con respecto a la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociadas con el uso de glibenclamida versus gliclazida. Dos estudios de cohortes retrospectivos informaron que no hubo diferencias entre glibenclamida y gliclazida, mientras que un estudio anidado de casos y controles informó un pequeño incremento en el riesgo de progresión hacia resultados cardiovasculares con el uso de glibenclamida, de acuerdo con los recientes riesgos percibidos asociados con el uso de este medicamento. Ningún estudio comparó la eficacia o seguridad de glimepirida y glibenclamida.

Este informe se basa en una revisión CADTH previa realizada en el 2011, que concluyó, basándose en los dos estudios no aleatorizados identificados, que había poca evidencia con respecto a la eficacia y la seguridad comparativa de glibenclamida, gliclazida y glimepirida. Además, los datos de seguridad disponibles no fueron concluyentes, con un único estudio que informó un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa para los usuarios de glibenclamida en relación con los usuarios de gliclazida. Aunque esta revisión no exploró la hipoglucemia, una revisión no sistemática y una revisión sistemática anterior también están disponibles sobre el tema y proporcionan evidencia para sugerir que glibenclamida se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia grave en comparación con otras sulfonilureas de segunda generación, especialmente en ancianos y no debe usarse en individuos mayores de 60 años. Las guías de práctica clínica de la Asociación Canadiense de Diabetes afirman que gliclazida y glimepirida son preferidas para los ancianos debido a una menor frecuencia de hipoglucemia y eventos cardiovasculares.

Debido a la falta de datos directos (cabeza-cabeza) de ensayos controlados aleatorios sobre las diversas sulfonilureas, se realizó un meta-análisis en red para explorar comparaciones indirectas. Sin embargo, ninguno de estos análisis se centra en las poblaciones de personas mayores. Dado que la evidencia de estudios no aleatorizados bien conducidos es limitada y conflictiva, se necesitan comparaciones indirectas que involucren datos sobre personas mayores o estudios prospectivos bien diseñados para resolver el desacuerdo. No se identificaron pruebas sobre la efectividad clínica comparativa de los agentes de interés. Sin embargo, este tema ha sido explorado en profundidad por publicaciones anteriores que sugieren la efectividad equivalente de los diversos agentes.

En conclusión, la evidencia limitada sugiere una posible asociación entre los eventos renales y cardiovasculares y el uso de ciertas sulfonilureas de segunda generación. Sin embargo; evaluados colectivamente, la evidencia es conflictiva y no concluyente. Las limitaciones de los estudios no aleatorizados y la ausencia de una monitorización integral de los eventos adversos deben considerarse en la interpretación de estos resultados.

e. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) – WHO EXPERT COMMITTEE

e.1 ANÁLOGOS DE INSULINA (INSULINA GLARGINA, INSULINA DETEMIR, INSULINA ASPART, INSULINA LISPRO E INSULINA GLULISINA)

OMS (2011)⁵⁴ En su 17ª reunión, el Comité de Expertos evaluó una revisión de la efectividad comparativa y la relación costo-efectividad de las insulinas análogas en comparación con la insulina humana recombinante. Los análogos de insulina considerados fueron: insulina glargina, insulina detemir, insulina aspart, insulina lispro e insulina glulisina. La revisión sistemática identificó 35 ensayos publicados adicionales, 8 de los cuales podrían incluirse en un meta-análisis actualizado. Las poblaciones cubiertas en la revisión incluyen adultos y niños con diabetes tipo 1 y adultos con diabetes tipo 2. La mayoría de los estudios se llevaron a cabo en entornos de países de altos ingresos. Los resultados evaluados fueron subrogados para el control diabético (cambio en HbA1c), episodios de hipoglucemia grave o episodios de hipoglucemia nocturna y el riesgo de malignidad.

Si bien muchas de las comparaciones muestran una diferencia estadísticamente significativa entre la insulina análoga y la insulina humana recombinante estándar, no hay evidencia de una diferencia clínicamente significativa en la mayoría de los resultados para la mayoría de los estudios. El Comité observó que la calidad general de los ensayos es baja o de muy baja calidad para todos los resultados en todas las comparaciones. Las razones para la degradación de la calidad de la evidencia incluyen limitaciones en el diseño de los estudios, el potencial para informar el sesgo y algunas inconsistencias en los resultados. Se evaluaron los datos de costos comparativos. Las estimaciones de costo-efectividad varían ampliamente, de € 500/QALY a £ 412000/QALY, debido a las estimaciones muy inciertas del efecto clínico, así como a la variación en los costos y recursos utilizados en los diferentes modelos. El Comité concluyó que los análogos de insulina actualmente no ofrecen ninguna ventaja clínica con respecto a la insulina humana recombinante y existe preocupación por posibles efectos adversos a largo plazo.

18.5 Insulins and other medicines used for diabetes

insulin injection (soluble)	Injection: 40 IU/ mL in 10- mL vial; 100 IU/ mL in 10- mL vial.
intermediate-acting insulin	Injection: 40 IU/ mL in 10- mL vial; 100 IU/ mL in 10- mL vial (as compound insulin zinc suspension or isophane insulin).

e.2 SULFONILUREAS (GLIBENCLAMIDA (TAMBIÉN LLAMADA GLIBURIDA), GLICLAZIDA, GLIMEPIRIDA Y GLIPIZIDA)

OMS (2013)⁵⁵ En su 18ª reunión, el Comité de Expertos de la OMS solicitó una revisión de la seguridad de sulfonilureas en adultos mayores para determinar si son necesarias las actualizaciones de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME), debido a que observó que la LME solo incluía glibenclamida de la categoría sulfonilurea y que los

⁵⁴ The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, March 2011 (including the 17th WHO Model list of essential medicines and the 3rd WHO model list of essential medicines for children). (WHO technical report series; no. 965)

⁵⁵ The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, March 2013 (including the 18th WHO Model list of essential medicines and the 4th WHO model list of essential medicines for children). (WHO technical report series; no. 985)



adultos mayores con diabéticos tipo 2 era una proporción significativa (*La prevalencia mundial estimada de diabetes en la población de personas mayores (60 años o más) es del 18,6% o 134,6 millones de personas*).

La revisión evaluó la seguridad y eficacia comparativa de cuatro sulfonilureas de segunda generación para el tratamiento de la diabetes tipo 2 no insulino dependiente en pacientes de edad avanzada. Los medicamentos revisados fueron glibenclamida (también llamada gliburida), gliclazida, glimepirida y glipizida. La revisión también analizó el costo de los cuatro medicamentos, así como su disponibilidad en las listas de medicamentos esenciales de 40 países de bajos y medianos ingresos.

Un meta-análisis de 2007 (Gangji, et al) de 21 estudios mostró que, sobre la base de los resultados de HbA1c, glibenclamida en comparación con otras sulfonilureas, incluida gliclazida, glimepirida y glipizida: no tuvieron una mayor eficacia en el tratamiento de la diabetes.

El mismo meta-análisis mostró que había un mayor riesgo de hipoglucemia del 52% con glibenclamida en comparación con otros medicamentos antidiabéticos que secretan insulina y un riesgo 83% mayor en comparación con otras sulfonilureas.

Un estudio de cohortes retrospectivo de más de 13000 pacientes concluyó que glibenclamida tuvo la tasa más alta de hipoglucemia a 16.9 por 1000 personas-año, en comparación con todas las demás sulfonilureas. Los autores también concluyeron que los cambios fisiológicos asociados con el aumento de la edad, como la disminución de la función renal y hepática, así como una polifarmacia y enfermedades concurrentes, predisponen a los pacientes ancianos a la hipoglucemia; esta predisposición está compuesta además por el uso de glibenclamida. Otro estudio de cohorte retrospectiva de más de 33000 pacientes en el Reino Unido mostró que el riesgo de hipoglucemia fue mayor con glibenclamida en comparación con otras sulfonilureas. Los autores también concluyeron que los pacientes mayores de 65 años tuvieron un mayor riesgo de hipoglucemia en comparación de los adultos menores de 65 años de edad con un riesgo relativo de 1.27 (IC 95%: 1.06-1.51).

En el análisis de las listas nacionales de medicamentos esenciales, la sulfonilurea de segunda generación más ampliamente disponible fue la glibenclamida, con una lista general en 39 de las 40 listas nacionales de medicamentos esenciales (97.5%), seguida de gliclazida y glipizida que estaban disponibles en 50% y 27.5% de las listas nacionales, respectivamente.

El Comité de Expertos discutió el hecho que las cuatro sulfonilureas están disponibles como genéricos, pero existe una considerable variación en el precio entre los países y, por lo tanto, no es posible tomar una decisión clara sobre la base del costo. Sin embargo, la glibenclamida parecía ser la más barata en la mayoría de los países.

El Comité de Expertos decidió que la glibenclamida debería ser reemplazada en la lista principal por gliclazida (30mg, 60mg, 80mg), con un símbolo de caja cuadrada como el ejemplo de una sulfonilurea de segunda generación, y que se debe agregar una nota para el efecto que la glibenclamida no debe utilizarse en pacientes mayores de 60 años.



18.5 Insulins and other medicines used for diabetes	
<input type="checkbox"/> gliclazide*	Solid oral dosage form: (controlled-release tablets) 30 mg; 60 mg; 80 mg. * glibenclamide not suitable above 60 years.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

7.1 INSULINA LISPRO

a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS

En la búsqueda se encontraron 04 revisiones sistemáticas en PubMed (Manucci, 2009; Singh, 2009; Siebehofer, 2006 y Davey 1997) y 01 en Cochrane (Siebenhofer, 2006). Para el análisis, se consideró la revisión sistemática de Singh del 2009, debido a que esta incluyó estudios de las revisiones sistemáticas más antiguas e incluso la de Manucci y col.

SINGH ET AL (2009)⁵⁶ realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para determinar la eficacia y seguridad de los análogos de insulina (de acción rápida y prolongada) comparada con las insulinas convencionales (NPH, lenta e insulina humana regular) en pacientes adultos, niños y adolescentes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

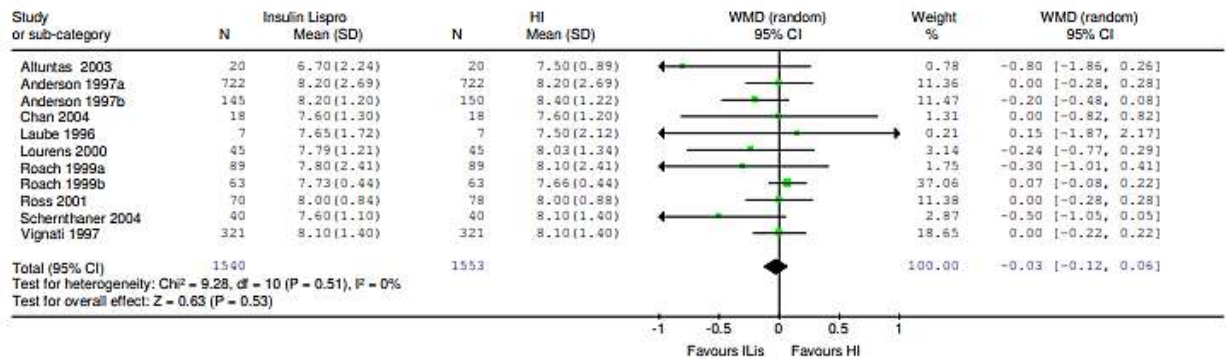
La revisión utilizó como base 2 evaluaciones de tecnología sanitaria de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH). Dichos informes de la agencia consiste en una revisión sistemática de la evidencia clínica y económica con respecto a drogas específicas o tecnologías de salud. Actualizaron los 2 informes para incluir estudios publicados recientemente, resultados adicionales de interés, y las comparaciones intraclase de los análogos de insulina de acción rápida y prolongada.

Los ensayos incluidos en el meta-análisis en su mayoría fueron ensayos multinacionales y estaban patrocinados por la industria. El número de pacientes en cada estudio varió de 7 a 1008. De los 48 estudios cruzados, la mayoría careció o no mencionó un período de lavado. Todos los estudios fueron de diseño abierto. La duración del ensayo varió de 4 semanas a 30 meses. Dentro de cada población y comparación, no encontraron diferencias importantes entre los ensayos en cuanto a las características del paciente. La calidad metodológica de la mayoría de los ensayos se calificó como pobre (puntuación de Jadad 2 o 3). Ningún estudio fue doble ciego y rara vez se describió la ocultación de la asignación.

Resultados: Con respecto al tratamiento con análogos de insulina de acción rápida (lispro) en adultos con diabetes tipo 2 se incluyeron 11 estudios que compararon insulina lispro vs insulina humana regular y 01 estudio que comparó insulina lispro vs insulina aspart:

⁵⁶ Singh S R, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ: Canadian Medical Association Journal 2009; 180(4): 385-397. [PMC free article: PMC2638025] [PubMed: 19221352]

A: Comparison of insulin lispro (or biphasic insulin lispro) versus regular human insulin (or biphasic human insulin)



CI=confidence interval; ILis=insulin lispro; HI=regular human insulin; SD=standard deviation; WMD=weighted mean difference

Table 4: Differences in risk of severe and nocturnal hypoglycemia between insulin analogues and other treatments in adults with type 2 diabetes mellitus

Treatment	No. of trials	Sample size	Relative risk (95% CI)	$P, \%*$
Rapid-acting insulin analogues				
Insulin lispro v. regular human insulin				
Severe ^{25,47}	2	1622	0.43 (0.08, 2.37)	0.0
Nocturnal ⁴⁷	1	178	1.63 (0.71, 3.73)	NA
Insulin aspart v. regular human insulin				
Severe ³⁰	1	121	0.39 (0.11, 1.36)	NA
Nocturnal ³³	1	93	0.65 (0.28, 1.53)	NA
Long-acting insulin analogues				

No se observaron diferencias significativas en la hemoglobina A1c (diferencia de medias ponderada -0.03%, IC 95% -0.12% a 0.06%) ni en el riesgo de hipoglucemia grave (RR: 0.43, IC 95% 0.08 a 2.37), hipoglucemia nocturna (RR: 1.63, IC 95% 0.71 a 3.73). Los autores refieren que la hipoglucemia general y el índice de frecuencia para la hipoglucemia nocturna, pero no grave, fue estadísticamente significativo a favor de la insulina lispro. Sin embargo estos datos no fueron mostrados.

Los autores señalan que dos estudios (Viganti et al y Ross et al) que compararon insulina lispro con insulina humana regular informaron datos sobre la calidad de vida y la satisfacción del paciente. No encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, excepto que "la preocupación relacionada con la diabetes" mejoró significativamente con insulina lispro en uno de los estudios (datos no mostrados).

Un único estudio que comparó insulina lispro bifásica e insulina aspart bifásica informó que no hubo diferencias significativas en la hemoglobina A1c (diferencia de medias 0,14%, IC 95%: -0,02% a 0,30%).

Conclusiones de los autores: Los análogos de insulina de acción rápida y prolongada ofrecen pocos beneficios en relación con las insulinas convencionales en términos de control glucémico o reducción de la hipoglucemia. Se necesitan estudios a largo plazo y de alta calidad para determinar si los análogos de la insulina reducen el riesgo de complicaciones a largo plazo de la diabetes.



7.2 INSULINA GLARGINA, DETEMIR Y DEGLUDEC

a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS

En la búsqueda se encontraron 10 revisiones sistemáticas que compararon insulina glargina o insulina detemir con insulina NPH en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 02 revisiones sistemáticas fueron evaluadas solo en los resultados de hipoglicemia y las 08 restantes en los valores de hemoglobina glicosilada, hipoglicemia y otros.

De las 08 revisiones sistemáticas (Bazzano et al., 2008; Monami., 2008; Jensen et al., 2010; Pontiroli et al., 2012; Frier et al., 2013; Rys et al., 2015 y Freemantle et al., 2016) se consideró para el análisis la de Singh et al., debido a que las demás revisiones sistemáticas incluyeron los mismos estudios o algunos de ellos, salvo las revisiones más actuales que adicionaron un estudio sin ninguna modificación en los resultados.

SINGH ET AL (2009)⁵⁷ realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para determinar la eficacia y seguridad de los análogos de insulina (de acción rápida y prolongada) comparada con las insulinas convencionales (NPH, lenta e Insulina humana regular) en pacientes adultos, niños y adolescentes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Los ensayos incluidos en el meta-análisis en su mayoría fueron ensayos multinacionales y estaban patrocinados por la industria. El número de pacientes en cada estudio varió de 7 a 1008. De los 48 estudios cruzados, la mayoría careció o no mencionó un período de lavado. Todos los estudios fueron de diseño abierto. La duración del ensayo varió de 4 semanas a 30 meses. Dentro de cada población y comparación, no encontraron diferencias importantes entre los ensayos en cuanto a las características del paciente (p. ej., sexo, grado de obesidad y gravedad o duración de la diabetes).

Appendix 9 (as supplied by the authors): Methodological quality of randomized controlled trials of long-acting insulin analogues in type 2 diabetes.

Study*	Jadad Score for:			Total Jadad Score	Allocation Concealment?	Blinding of Outcome Assessor?	Intent-to- Treat analysis?	Number of Patients	Dropouts N (%)
	Randomization	Double Blinding	Withdrawals and Dropouts						
Eliashewitz <i>et al.</i> , 2006 ⁹²	1	0	1	2	Unclear	No	Yes	481	19 (3.95)
Fonseca <i>et al.</i> , 2004 ¹²⁷	1	0	1	2	Unclear	NR	NR	100	7 (7)
Fritsche <i>et al.</i> , 2003 ¹²⁸	2	0	1	3	Unclear	NR	Yes	695	55 (7.91)
Haak <i>et al.</i> , 2005 ¹²⁹	1	0	1	2	Unclear	NR	Yes	505	34 (6.73)
Hermansen <i>et al.</i> , 2006 ⁹¹	1	0	1	2	Adequate	No	Yes	475	24 (5.05)
Massi Benedetti <i>et al.</i> , 2003 ¹³¹	2	0	1	3	Unclear	NR	Yes	570	46 (8.07)
Pan <i>et al.</i> , 2007 ¹⁰⁸	1	0	1	2	Unclear	No	No	444	49 (11.06)
Philis-Tsimikas <i>et al.</i> , 2006 ⁹⁹	1	0	1	2	Adequate	No	Yes	498	51 (10.24)
Raslova <i>et al.</i> , 2004 ⁹⁴	1	0	1	2	Unclear	No	Yes	394	16 (4.06%)
Riddle <i>et al.</i> , 2003 ¹³²	2	0	1	3	Unclear	NR	Yes	756	65 (8.6%)
Rosenstock <i>et al.</i> , 2001 ¹¹¹	1	0	1	2	Unclear	NR	Yes	518	49 (9.46%)
Wang <i>et al.</i> , 2007 ¹⁰⁹	1	0	0	1	Unclear	No	Yes	24	NR
Yki-Järvinen <i>et al.</i> , 2000 ¹³⁸	1	0	0	1	Unclear	NR	Yes	426	NR
Yki-Järvinen <i>et al.</i> , 2006 ¹³⁹	2	0	1	3	Unclear	NR	Yes	110	3 (2.73)
HOE 901/2004 Study Investigators Group, 2003 ¹⁴⁰	2	0	1	3	Unclear	NR	Yes	204	2 (0.98)

NR=not reported.

*Citations of the studies are listed in the main article, available at www.cmaj.ca/cgi/content/full/180/4/385.

⁵⁷ Singh S R, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ: Canadian Medical Association Journal 2009; 180(4): 385-397. [PMC free article: PMC2638025] [PubMed: 19221352]



La calidad metodológica de la mayoría de los ensayos (como se observa en el cuadro anterior) se calificó como pobre (puntuación de Jadad 2 o 3). Ningún estudio fue doble ciego y rara vez se describió la ocultación de la asignación.

Resultados:

A continuación se muestran los resultados de la insulina glargina o insulina detemir comparada con la insulina NPH en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

La terapia combinada con antidiabéticos orales fue permitida en la mayoría de estudios que comparó insulina glargina con insulina NPH en adultos con diabetes tipo 2. Sólo un estudio comparó insulina glargina con insulina NPH en combinación con un bolo de insulina. El control glucémico no fue mejor en el grupo de insulina glargina, independientemente del tipo de terapia combinada (diferencia de medias ponderada en hemoglobina A1c: -0,05%, IC 95%: -0,13% a 0,04%, para insulina glargina con terapia antidiabética oral; 0,28%, 95 % CI 0.07% a 0.49%, para insulina glargina con insulina en bolo).

Cuatro estudios compararon insulina detemir con insulina NPH en adultos con diabetes tipo 2. Tres permitidos con el uso de terapia antidiabética oral, y 1 estudio utilizó bolo de insulina (insulina aspart) antes de las comidas. En el estudio que usó insulina en bolo, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en términos de hemoglobina A1c (diferencia de medias ponderada) 0.10%, 95% CI -0.18% a 0.38%).

Table 3: Differences in glycaemic control, as measured by hemoglobin A_{1c}, between insulin analogues and other treatments in adults with type 2 diabetes mellitus

Treatment	No. of trials	Sample size	Hemoglobin A _{1c} , weighted mean difference (95% CI), %	I ² , %*
Long-acting insulin analogues				
Insulin glargine v. NPH insulin (with oral antidiabetic therapy in both groups) ^{92, 108, 109, 126, 131, 132, 138-140}	9	3397	-0.05 (-0.13 to 0.04)	13.4
Insulin glargine v. NPH insulin (without oral antidiabetic therapy) ^{††111}	1	518	0.28 (0.07 to 0.49)‡	NA
Insulin detemir v. NPH insulin (with oral antidiabetic therapy in both groups) ^{91, 99, 110}	3	1159	0.13 (0.03 to 0.22)‡	2.2
Insulin detemir v. NPH insulin (with insulin aspart before meals in both groups) ¹²⁹	1	505	0.10 (-0.18 to 0.38)	NA
Insulin detemir + insulin aspart v. NPH insulin + regular human insulin ⁹⁴	1	394	0.06 (-0.31 to 0.19)	NA
Insulin detemir v. insulin glargine (with oral antidiabetic therapy in both groups) ¹⁰⁴	1	582	0.10 (-0.06 to 0.26)	NA
Insulin detemir v. insulin glargine (with insulin aspart before meals in both groups) ¹⁰⁶	1	385	0.20 (0.10 to 0.30)‡	NA

Note: CI = confidence interval, NA = not applicable, NPH = neutral protamine Hagedorn.
*Values of < 50% represent a low level of heterogeneity, ≥ 50% to < 75%, a moderate level of heterogeneity, and ≥ 75%, a high level of heterogeneity.
†Most subjects (> 60%) also used regular human insulin for postprandial control.
‡p < 0.05.

No hubo diferencias significativas en el riesgo de hipoglucemia severa entre insulina glargina y la insulina NPH que utilizaron terapia antidiabética oral (riesgo relativo 0,66; IC95%: 0,29 a 1,48). Sin embargo, en el artículo los autores señalan que la tasa de frecuencia fue estadísticamente significativa a favor de la insulina glargina (datos no mostrados). Tanto el riesgo relativo (I² = 64%) y la tasa de frecuencia (I² = 83%) demostraron un alto grado de heterogeneidad que se debió, al menos en parte, a los efectos opuestos en los estudios que combinan insulinas con sulfonilureas, versus

aquellos que combinan insulinas con diversas terapias antidiabéticas orales. Los autores señalan que el riesgo y la tasa de severidad de hipoglucemia fueron significativamente menores entre los pacientes administrados insulina glargina en el subgrupo de sulfonilurea, pero no en el subgrupo en el que se administraron diversas terapias antidiabéticas orales. Sin embargo, estos datos no han sido mostrados.

El riesgo relativo de hipoglucemia nocturna significativamente favoreció a insulina glargina en el estudio de insulina en bolo (RR 0.78, IC95% 0.62 a 0.98) y los estudios que permitieron tratamiento antidiabético oral (RR 0,56; IC95% 0.47 a 0.68).

Table 4: Differences in risk of severe and nocturnal hypoglycemia between insulin analogues and other treatments in adults with type 2 diabetes mellitus

Treatment	No. of trials	Sample size	Relative risk (95% CI)	<i>I</i> ² , %*
Long-acting insulin analogues				
Insulin glargine v. NPH insulin (with oral antidiabetic therapy in both groups)				
Severe ^{92,108,109,128,131,132,140}	7	2866	0.66 (0.29, 1.48)	64.3
Nocturnal ^{92,108,109,128,131,132,140}	7	2532	0.56 (0.47, 0.68)‡	32.3
Insulin glargine v. NPH insulin (without oral antidiabetic therapy)†				
Nocturnal ¹¹¹	1	518	0.78 (0.62, 0.98)‡	NA
Insulin detemir v. NPH insulin (with oral antidiabetic therapy in both groups)				
Severe ^{91,93}	2	808	0.75 (0.03, 20.01)	68.8
Nocturnal ^{91,93}	2	808	0.53 (0.31, 0.91)‡	51.6
Insulin detemir v. NPH insulin (with insulin aspart before meals in both groups) ¹²⁹				
	1	505	0.66 (0.45, 0.96)‡	NA
Insulin detemir + insulin aspart v. NPH insulin + regular human insulin				
Severe ^{94,142}	1	394	1.02 (0.26, 4.02)	NA
Nocturnal ^{94,142}	1	394	0.54 (0.30, 0.97)‡	NA
Insulin detemir v. insulin glargine (with oral antidiabetic therapy in both groups)				
Nocturnal ¹²⁴	1	582	1.05§	NA

Note: CI = confidence interval, NA = not applicable, NPH = neutral protamine Hagedorn.

**I*² values of < 50% represent a low level of heterogeneity, ≥ 50% to < 75%, a moderate level of heterogeneity, and ≥ 75%, a high level of heterogeneity.

†Most subjects (> 60%) also used regular human insulin for postprandial control.

‡*p* < 0.05.

§*p* > 0.05. The 95% CI was not estimable from the data reported in the study.¹⁰⁴

Conclusiones de los autores: Los análogos de insulina de acción rápida y prolongada ofrecen pocos beneficios en relación con las insulinas convencionales en términos de control glucémico o reducción de la hipoglucemia. Se necesitan estudios a largo plazo y de alta calidad para determinar si los análogos de la insulina reducen el riesgo de complicaciones a largo plazo de la diabetes.

7.3 LINAGLIPTINA, VILDAGLIPTINA Y EMPAGLIFLOZINA COMO TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS

THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT PROGRAMME (NIH) publicó una revisión sistemática y evaluación económica titulada **“Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes” (2017)**⁵⁸ cuyo objetivo fue revisar la efectividad clínica y la

⁵⁸ Johnston R, Uthman O, Cummins E, Clar C, Royle P, Colquitt J, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2017;21(2).



costo-efectividad de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina en monoterapia en personas que no pueden tomar metformina.

En esta revisión se incluyeron ECAs con una duración mínima de 24 semanas. Para evaluar los datos de seguridad incluyeron estudios observacionales. Algunas de éstas fueron extensiones abiertas de los ensayos, pero obtuvieron otros estudios de dos maneras. En primer lugar, verificaron los sitios web de la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para conocer las alertas de posibles eventos adversos. En segundo lugar (y de manera más productiva), tenían alertas automáticas en ejecución a lo largo de la revisión, que recogieron preocupaciones sobre la cetoacidosis diabética (DKA) y las fracturas.

Incluyeron personas con DM2 con dieta y terapia de ejercicio solamente o en personas en monoterapia con un agente reductor de la glucosa después de un período de lavado. El grupo objetivo fueron pacientes con DM2 incapaces de tomar metformina.

Fueron incluidos solamente estudios de monoterapia. Para ser incluidos, los ensayos debían investigar canagliflozina (100mg o 300mg), dapagliflozina (10mg) o empagliflozina (10mg o 25mg). Los comparadores elegibles fueron repaglinida, gliclazida como representante de las sulfonilureas, pioglitazona, inhibidores de DPP-4 (las gliptinas) o placebo. Las tres flozinas también se compararon entre sí. Como no hubo pruebas comparativas de las flozinas, realizaron un meta-análisis en red.

Se midieron la mortalidad, complicaciones de diabetes, incluyendo renal, cardiovascular y ocular; HbA1c/control de glicemia, índice de masa corporal, frecuencia y gravedad de la hipoglucemia, cambios en los factores de riesgo cardiovascular, eventos adversos, y calidad de vida relacionada a la salud.

07 estudios fueron incluidos en el análisis final; 02 estudios con canagliflozina, 03 con dapagliflozina y 02 con empagliflozina.

02 ensayos estudiaron empagliflozina. Lewin (2015) comparó 10 o 25mg/día de empagliflozina con 5mg/día de linagliptina. El ensayo también incluyó grupos que recibieron una combinación fija de empagliflozina y linagliptina (10 o 25mg/día de empagliflozina y 5mg/día de linagliptina), pero estos no se consideraron aquí. Roden (2013/14) comparó 10 o 25mg/día de empagliflozina con 100mg/día de sitagliptina y con placebo.

Resultados de la revisión sistemática con respecto a empagliflozina

Hemoglobina glicosilada

Empagliflozina 10mg/día redujo HbA1c entre 0,66% (Roden, el ensayo de monoterapia) y 0,83% (Lewin, el ensayo de dosis fija) desde el inicio, que ascendió a 0,16% más que con linagliptina, sin diferencia con sitagliptina y 0,58% más que con placebo. Empagliflozina 25mg/día redujo la HbA1c entre 0,78% (Roden) y 0,95% (Lewin) desde el inicio, que ascendió entre 0,28% más que con linagliptina, 0,12% más que con sitagliptina y 0,86% más que con placebo ($p < 0,0001$ para las comparaciones con placebo). Entre el 35.3% y el 38.8% de los participantes alcanzaron HbA1c $<7\%$ con 10mg/día de empagliflozina, 41.5% a 43.6% con 25mg/día de empagliflozina, 37.5% con sitagliptina, 32.3% con linagliptina y 12.0% con placebo. Las reducciones

en HbA1c fueron mayores en el grupo exploratorio con HbA1c >10% (Roden 2013/14), así como en mayores subgrupos de HbA1c de las cohortes principales del estudio (Roden 2013/14, Lewin 2015). En Lewin 2015, a las 52 semanas, la HbA1c se redujo en un 1,01% desde el inicio, que ascendió a un 0,5% más que con placebo.

Ganancia de Peso

Empagliflozina de 10 o 25mg/día redujo el peso entre 2.2 y 2.5 kg desde el inicio, que ascendió a 1.4-1.5 kg más que con linagliptina, 2.5-2.7 kg más que con sitagliptina, y 2.0 y 2.2 kg más que con placebo. En Lewin (2015), el peso se redujo en 2.3 y 2.4 kg con 10 y 25mg/día de empagliflozina después de 52 semanas, que fue 2.0 y 2.1 kg más que con linagliptina.

La pérdida de peso en los inhibidores de SGLT2 es menor de lo que podría esperarse de la pérdida de glucosa en la orina. Rajeev et al. han revisado posibles explicaciones, como un aumento compensatorio en la ingesta de alimentos, pero el mecanismo es incierto. Ferrannini et al. reportaron que los pacientes con empagliflozina perdieron solo el 38% de la pérdida de peso prevista por las calorías perdidas a través de la glucosuria, y sugirieron que esto se debió a un aumento en la ingesta de alimentos.

TABLE 3 Summary of results of trials (continued)

Trials	Time (weeks)	ΔHbA _{1c} (%)	Δ weight (kg)	ΔSBP (mmHg)	ΔTC (mmol/l)	ΔLDL (mmol/l)	ΔHDL (mmol/l)
Empagliflozin							
<i>Lewin 2015⁶¹</i>							
Empagliflozin 10 mg/day	24	-0.83, SD 0.56	-2.3, SD 4.0	NR	0.2, SD 1.2	0.1, SD 1.2	0.1 SE0.0
Empagliflozin 25 mg/day	24	-0.95, SD 0.57	-2.2, SD 4.0	NR	0.2, SD 1.2	0, SD 1.2	0.1 SE0.0
Linagliptin 5 mg/day	24	-0.67, SD 0.57	-0.8, SD 4.0	NR	-0.1, SD 1.2	-0.1, SD 1.2	0 SE0.0
Empagliflozin 10 mg/day	52	-0.85, SD 0.65	-2.3, SD 4.3	-2.2, SD 10.5	NR	NR	NR
Empagliflozin 25 mg/day	52	-1.01, SD 0.66	-2.4, SD 4.3	-2.1, SD 10.5	NR	NR	NR
Linagliptin 5 mg/day	52	-0.51, SD 0.66	-0.3, SD 4.3	-0.4, SD 10.5	NR	NR	NR
<i>Roden 2013/14^{62,63}</i>							
Empagliflozin 10 mg/day	24	-0.66, SD 0.76	-2.3, SD 2.6	-2.9, SD 12.2	0.07, SD 0.75	0.06, SD 0.6	0.11, SD 0.15
Empagliflozin 25 mg/day	24	-0.78, SD 0.80	-2.5, SD 2.6	-3.7, SD 12.2	0.15, SD 0.75	0.11, SD 0.6	0.13, SD 0.15
Sitagliptin 100 mg/day	24	-0.66, SD 0.76	0.18, SD 2.6	0.5, SD 12.2	0.08, SD 0.75	0.03, SD 0.6	0.02, SD 0.15
Placebo	24	0.08, SD 0.81	-0.33, SD 2.58	-0.3, SD 12.3	0.05, SD 0.75	0.04, SD 0.6	0.04, SD 0.15

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; NR, not reported; TC, total cholesterol.

Conclusion de los autores con respecto a empagliflozina:

Un ensayo comparó empagliflozina con linagliptina en 197 centros en 22 países. El otro comparó la empagliflozina con placebo y sitagliptina en 124 centros en nueve países, principalmente en los países occidentales, pero que incluyen China, India y Japón. En comparación con el placebo, la empagliflozina 10mg redujo la HbA1c en un 0,74% y la empagliflozina en 25mg en un 0,86%. La pérdida de peso fue de aproximadamente 2 kg, y la presión arterial sistólica (PAS) se redujo en 2.6 y 3.4 mmHg.

Resultados del meta-análisis en red

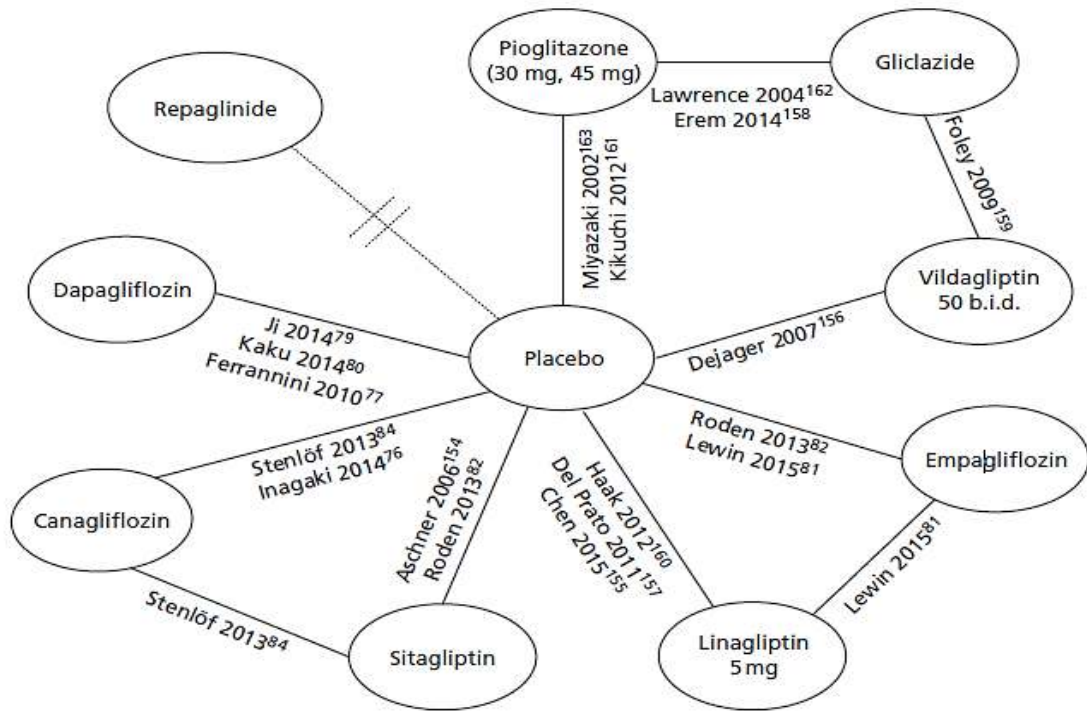
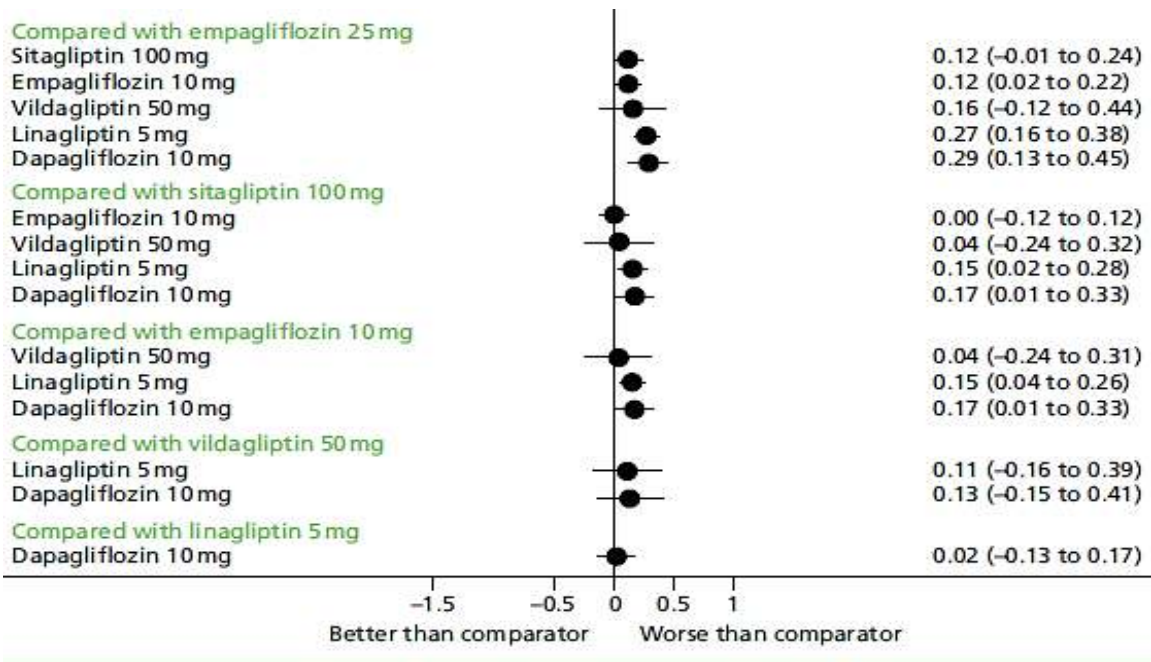


FIGURE 2 Network meta-analysis diagram. b.i.d., twice daily.

Hemoglobina glicosilada



En este meta-análisis en red, se observa que empagliflozina de 10mg o 25mg fue mejor que linagliptina 5mg en la reducción de los niveles de HbA1c, pero comparado a vildagliptina 50mg no hubo diferencia entre los grupos.

7.4 SULFONILÚREA COMO TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS

LANDMAN ET AL (2014)⁵⁹ realizaron una revisión sistemática y meta-análisis sobre la seguridad de gliclazida para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Diecinueve ensayos fueron incluidos; 3083 pacientes tratados con gliclazida y 3155 pacientes tratados con otros medicamentos orales hipoglucemiantes (glimepirida, glibenclamida, metformina, acarbosa, repaglinida, pioglitazona, nateglinida y vildagliptina). Hubo una considerable cantidad de heterogeneidad y sesgo en los estudios.

Los estudios que compararon gliclazida con glibenclamida fueron: Harrower, 1985; Jerums, 1987; y Tessier, 1994.

Los estudios que compararon gliclazida con glimepirida fueron: Schernthamer, 2004; y Kardas, 2005.

Eficacia glicémica:

En comparación con todas las demás intervenciones, gliclazida fue más efectiva: -0,12% (IC 95%: -0,23, -0,01) en la medida de resultado primaria; cambio en HbA1c desde el inicio. Hubo heterogeneidad moderada con I^2 de 48%. El estudio de Kardas y el estudio de Harrower fueron los principales responsables de la heterogeneidad. Después de excluir estos estudios, las estimaciones del efecto fueron -0.09 (IC 95%: -0.18, -0.00). En comparación con otros agentes reductores de glucosa, excepto la metformina, gliclazida fue ligeramente más eficaz -0,13% (IC 95%: -0,25, -0,02, I^2 : 55).

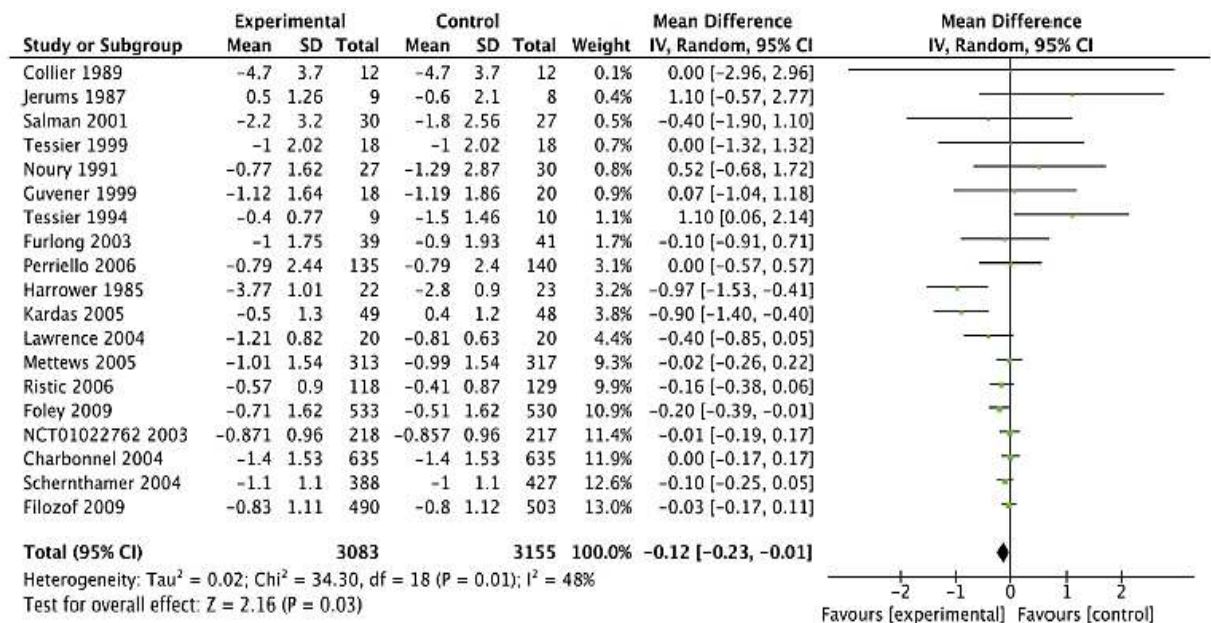


Figure 2. Forest plot of the main effect outcome. The main effect outcome HbA1c; gliclazide versus other glucose lowering agents. Metf = metformin, SU is sulphonylurea, Pio is pioglitazone. doi:10.1371/journal.pone.0082880.g002

⁵⁹ Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. PLoS ONE [Internet]. 2014 [cited 2015 Jul 24];9(2):e82880. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922704>



Gliclazida comparado a otras sulfonilúreas: No hubo diferencia significativa en los valores de la HbA1c: -0.21% (95% CI: -0.46 a 0.05, I² 74%).

Hipoglucemia grave:

Uno de cada 2387 usuarios de gliclazida experimentó un evento hipoglucémico grave, mientras que también usó insulina. Hubo 25 eventos confirmados de hipoglucemia no grave (2.2%) en 1152 usuarios de gliclazida y 22 eventos (1.8%) en 1163 pacientes en el grupo de comparación (cociente de riesgo 1.09 [IC 95%: 0.20, 5.78, I² 77%]).

No se estimó la comparación de gliclazida con glibenclamida o glimepirida para este resultado.

Peso y eventos cardiovasculares

Pocos estudios informaron diferencias en el peso y ninguno fue diseñado para evaluar los resultados cardiovasculares.

Los autores concluyeron que la calidad metodológica de los ensayos aleatorios que comparaban gliclazida con otros agentes hipoglucemiantes orales fue escasa y las estimaciones del efecto sobre el peso estuvieron limitadas por el sesgo de publicación. El número de episodios de hipoglucemia grave fue extremadamente bajo, y la gliclazida parece ser al menos igualmente efectiva en comparación con otros agentes reductores de la glucosa. Ninguno de los ensayos se diseñó para evaluar los resultados cardiovasculares, lo que merece atención en futuros ensayos aleatorizados.

CHAN ET AL. (2015)⁶⁰ realizaron una revisión sistemática y meta-análisis sobre la eficacia y la seguridad hipoglicémica de gliclazida comparado a otros agentes insulíntricos.

De las 181 referencias identificadas en MEDLINE, 131 fueron descartadas debido a la duplicación o irrelevancia (sin referencia a la hipoglucemia o HbA1c). De las 50 referencias restantes, 28 no informaron la diferencia en el cambio promedio en la HbA1c desde el inicio (resultado primario), 11 tuvieron un comparador que no era un agente insulíntrico y 2 tuvieron un comparador que no era un agente antidiabético oral. Los datos para el análisis de los resultados primarios y secundarios estuvieron disponibles en 9 y 7 estudios, respectivamente. En la siguiente Tabla se resume las características de los 9 estudios de resultados primarios:

⁶⁰ S.P. Chan, S. Colagiuri, Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents, *Diabetes Research and Clinical Practice* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2015.07.002>



Primary gliclazide study	Duration (weeks)	Randomized (N)	HbA _{1c} (%)	Comparator	Added to:	Male (%)	Age (years)	Diabetes (years)
Tessier et al, 1994 [18]	24	22	8.45	Glibenclamide	-	90	72	5
Furlong et al, 2003 [24]	13	80	9.3	Repaglinide	Insulin	52.5	59	7.6
Pan et al, 2008 [20]	24	41	8.45	Glibenclamide	-	44	64	11
Kardas et al, 2005 [19]	18	105	7.15	Glibenclamide	-	45.5	62	2.8
Papanas et al, 2006 [17]	24	104	8.5	Glibenclamide	-	49	67	13
Ristic et al, 2008 [23]	24	282	7.6	Nateglinide	Metformin	52	62	7
Foley et al, 2009 [22]	104	1092	8.65	Vildagliptin	-	55	55	2.1
Schernthaner et al, 2004 [14]	27	845	8.3	Glimepiride	-	51	60	5.7
Filozof et al, 2010 [21]	52	1007	8.5	Vildagliptin	Metformin	52	59.5	6.6

Los 9 estudios, que incluyeron 3461 pacientes y tuvieron una duración promedio de 24 semanas, compararon las diferencias en el cambio promedio en HbA_{1c} con respecto al inicio en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con gliclazida versus otros agentes insulíntricos orales.

Resultados:

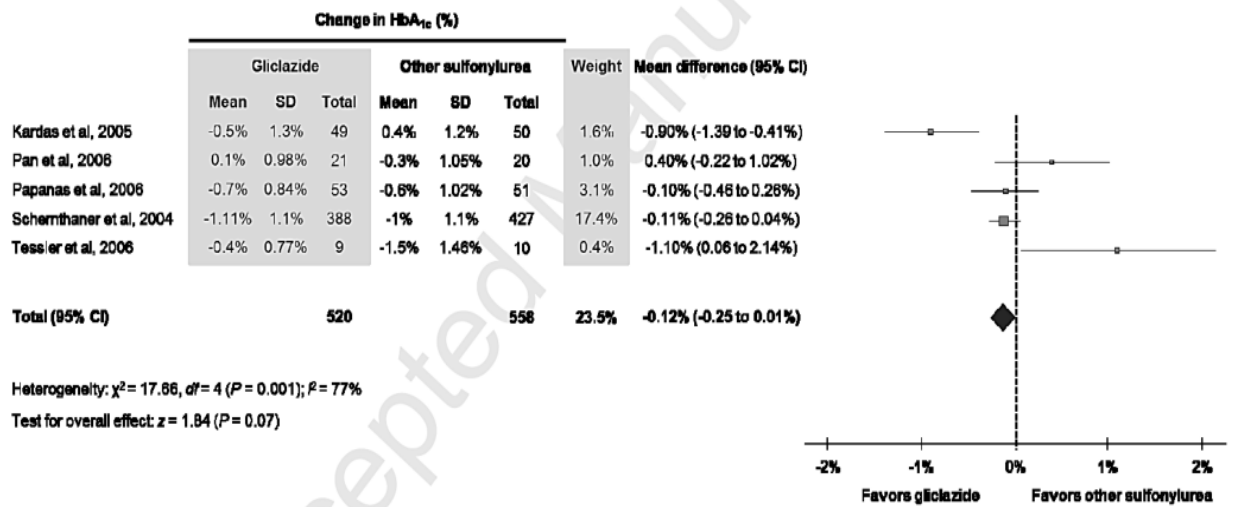
El análisis indicó que la gliclazida redujo la HbA_{1c} significativamente más que otros agentes insulíntricos orales, solos o en combinación, con una diferencia de medias ponderada de -0,11% (IC del 95%: -0,19 a -0,03%; p = 0,008; I² = 60%).

Los eventos de hipoglucemia no se informaron en dos estudios de resultado primarios, que por lo tanto se excluyeron del meta-análisis de seguridad. El riesgo de hipoglucemia con gliclazida no fue significativamente diferente al de otros agentes insulíntricos (RR 0.85, IC 95% 0.66 a 1.09, P = 0.20, I² = 61%).

Entre los cinco estudios que compararon sulfonilureas, no hubo diferencias significativas en la reducción de HbA_{1c} con gliclazida en comparación con otras sulfonilureas (glibenclamida y glimepirida), con una diferencia de medias ponderada de -0,12% (IC 95%: -0,25 a 0,01%, p = 0,07; I² = 77%), favoreciendo la gliclazida.

Fig 4. Forest plot of the mean difference in glycated hemoglobin (HbA_{1c}) between treatment with gliclazide and other sulfonilureas*.

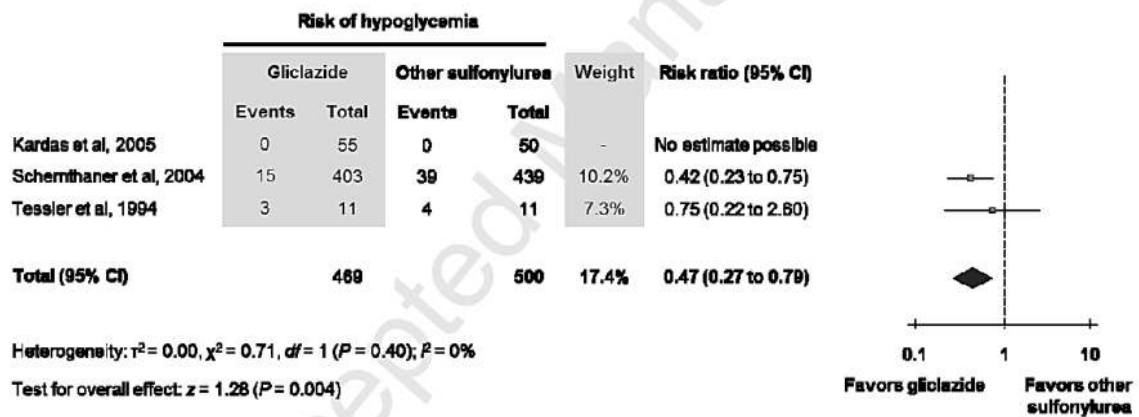
*other sulfonilureas included glibenclamide and glimepiride. ‡fixed effects instrumental variable model.



Sin embargo, la reducción en el riesgo de hipoglucemia disminuyó significativamente cuando se trató con gliclazida en comparación con otras sulfonilureas (RR 0,47, IC del 95%: 0,27 a 0,79, $P = 0,004$, $I^2 = 0\%$).

Fig 5. Forest plot of the risk ratio of hypoglycemia in patients treated with gliclazide versus other sulfonilureas*.

*other sulfonilureas included glibenclamide and glimepiride. ‡random effects Mantel-Haenszel model. Two studies (Papanas et al, 2006; and Pan et al, 2006) did not report safety data that included hypoglycemic events, and were therefore not presented in the safety meta-analysis.



Los autores concluyeron que entre los ensayos controlados aleatorios publicados, gliclazida redujo la HbA_{1c} significativamente más que otros agentes insulíntricos orales, mientras que el riesgo de hipoglucemia no fue diferente. La eficacia reductora de HbA_{1c} de gliclazida no fue diferente a la de otras sulfonilureas, pero el riesgo de hipoglucemia con gliclazida fue significativamente menor en comparación con el de otras sulfonilureas.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS

THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT PROGRAMME (NIH) publicó una revisión sistemática y evaluación económica titulada "*Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes*" (2017)⁶¹ Los eventos adversos reportados con empagliflozina fueron los siguientes:

Infecciones del tracto urinario (ITU)

En resumen, las monoterapias con empagliflozina y las terapias combinadas (≥ 24 semanas) se asocian con una mayor incidencia de infecciones del tracto genital (ITG) pero no de infecciones urinarias, ya que casi todos los estudios informaron tasas similares de ITU en todos los grupos de tratamiento y placebo. Las infecciones urogenitales fueron más comunes en las mujeres, generalmente de leves a moderadas gravedad y susceptible de tratamiento estándar.

Algunos ensayos muestran poca diferencia en los resultados de ITU entre el inhibidor de SGLT2 y los brazos de placebo. Una posible explicación es que el grupo placebo tenía glucosuria, debido a un control deficiente de la diabetes, lo que aumentaba el riesgo de ITU. Los autores observaron que en un ensayo de dapagliflozina contra un comparador activo, glipizida, la diferencia en las tasas de ITU fue mayor que en la mayoría de los ensayos contra placebo.

Cetoacidosis diabética (CAD)

Los fabricantes de canagliflozina, han informado que en su serie de ensayos, la incidencia de CAD fue muy baja: 0,5 por 1000 pacientes-año con canagliflozina 100mg diarios, 0,8 con canagliflozina 300mg diarios y 0,2 por 1000 pacientes-años con placebo. Los otros fabricantes aún tienen que publicar datos, pero las consultas de Rosenstock y Ferrannini por un comentario en Diabetes Care se obtuvieron las tasas del fabricante de dapagliflozina y empagliflozina inferiores al 0,1%, aunque no se dan detalles del período de tiempo. Rosenstock y Ferrannini sugieren que algunos de los casos informados en Estados Unidos pueden haber sido en pacientes con diabetes tipo 1.

Seguridad cardiovascular

Los resultados de este ensayo se publicaron el 17 de septiembre de 2015. El ensayo reclutó a 7020 pacientes con alto riesgo de Enfermedad Cardiovascular (ECV). El alto riesgo incluía tener antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria coronaria del 50% o más, revascularización coronaria previa y enfermedad vascular periférica (EVP). La prueba puntúa bastante bien con el puntaje Cochrane de riesgo de sesgo con las deficiencias probablemente debido a la falla en proporcionar detalles en lugar de defectos de diseño o ejecución.

⁶¹ Johnston R, Uthman O, Cummins E, Clar C, Royle P, Colquitt J, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2017;21(2).

TABLE 6 Results of EMPA-REG-OUTCOME trial¹³⁶

Results	Placebo	Empagliflozin
No. of patients	2333	4687
All-cause mortality	8.3%	5.7%
Cardiovascular mortality	5.9%	3.7%
Non-cardiovascular mortality	2.4%	2.0%
Primary composite outcome	12.1%	10.5%
MI		
Non-fatal	5.2%	4.5%
Fatal	0.2%	0.3%
Silent	1.2%	1.6%
Stroke	3.0%	3.5%
Fatal	0.4%	0.3%
Non-fatal	2.6%	3.2%
Hospital admission		
Heart failure	4.1%	2.7%
Unstable angina	2.8%	2.8%
UTIs	18.1%	18.0%
GTIs	1.8%	6.4%
DKA	1 event	4 events

EMPA-REG OUTCOME, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 diabetes Mellitus Patients.

b. AVISOS DE SEGURIDAD DE LA FDA

La FDA advierte que el uso de inhibidores de la DPP-4 para la diabetes tipo 2 puede causar dolor articular intenso



Aviso de seguridad

[08/28/2015] La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) advierte que los medicamentos sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina, para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, pueden causar un dolor de articulaciones que puede llegar a ser intenso e incapacitante. Hemos añadido una nueva *Advertencia y precaución* acerca de este riesgo a la etiqueta de todos los medicamentos de esta clase de fármacos, llamados inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO y DATOS DE CONSUMO

Costo de la insulina lispro e insulina humana

Medicamento	Costo/Unidad (S/.)
Insulina lispro 100UI/mL inyectable x 10mL	68.90 ⁶²
Insulina humana (ADN recombinante) 100UI/mL inyectable x 10mL	22.50 ⁶³

⁶² Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). LP-SM-35-2017-ESSALUD/CEABE-1. URL disponible en: <http://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml#>

⁶³ Observatorio de disponibilidad. SISMED. [Accesado Mayo 2018] URL disponible en: <http://appsalud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx>

Costo de la insulina NPH y los análogos de insulina de acción prolongada

Medicamento	Costo/Unidad (S/.) ⁶⁴
Insulina glargina 100UI/mL inyectable x 10mL	92.50
Insulina detemir 100UI/mL inyectable	48.37
Insulina degludec 100UI/mL inyectable	114.19
Insulina isofana humana (NPH) (ADN recombinante) 100UI/mL inyectable x 10mL	10.85 – 32.00

Costo de las sulfonilúreas

Medicamento	Dosis Diaria máx (mg)	Costo/Unidad (S/.)	Costo tratamiento/día (S/.)	Costo tratamiento/mes (S/.)	Δ de costos
Glibenclamida 5mg tableta	20	0.03 ⁶⁵	0.12	3.6	
Glimepirida 2mg tableta	8	0.80 ⁶⁶	3.20	96.00	+92.40
Glimepirida 4mg tableta	8	1.50 ⁶⁵	3.00	90.00	+86.40
Gliclazida 30mg tableta	120	2.35 ⁶⁵	9.40	282.00	+278.40

Costo de las DPP4 y SGLT2

Medicamento	Dosis Diaria máx (mg)	Costo/Unidad (S/.) ⁶⁷	Costo tratamiento/día (S/.)	Costo tratamiento/mes (S/.)
Linagliptina 5mg tableta	5	4.11	4.11	123.30
Vildagliptina 50mg tableta	100	2.26	4.52	135.60
Empagliflozina 25mg tableta	25	5.70	5.7	171.00

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO**a. AGENCIAS REGULADORAS**

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ⁶⁸	EMA ⁶⁹
INSULINA LISPRO	Está indicado para mejorar el control glucémico en adultos y niños con diabetes mellitus.	Para el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. También está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus

⁶⁴ Observatorio de disponibilidad. SISMED. [Accesado Mayo 2018] URL disponible en: <http://apps.salud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx>

⁶⁵ Observatorio de disponibilidad. SISMED. [Accesado Mayo 2018] URL disponible en: <http://apps.salud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx>

⁶⁶ Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema nacional de Información de Precios. DIGEMID

⁶⁷ Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema nacional de Información de Precios. DIGEMID

⁶⁸ U.S. Food and Drug Administration (FDA). US prescribing information [online]. URL disponible en: <http://www.fda.gov> [Accesado Mayo 2018].

⁶⁹ European Medicines Agency (EMA). EU summary of product characteristics [online]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. [Accesado Mayo 2018].



MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ⁶⁸	EMA ⁶⁹
INSULINA GLARGINA	Está indicado para la administración subcutánea una vez al día a la hora de acostarse en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 o pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina basal (de acción prolongada) para el control de la hiperglucemia	Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.
INSULINA DETEMIR	Está indicado para la administración subcutánea una o dos veces al día en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus que requieren insulina basal (de acción prolongada) para el control de la hiperglucemia.	Está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año en adelante.
INSULINA DEGLUDEC	Está indicado para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus	Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año.
GLIMEPIRIDA	Está indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2	Tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2.
GLICLAZIDA	No se encuentra registrado	Diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) en el adulto cuando las medidas dietéticas, el ejercicio físico y la pérdida de peso no son suficientes por sí solos para controlar la glucemia. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)
EMPAGLIFLOZINA	Está indicado: - Como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. - Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.	Está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio: - En monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia. - Añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.
LINAGLIPTINA	Está indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2	Está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico como: <u>Monoterapia</u> - Cuando la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal; <u>Tratamiento en combinación</u> - Con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando estos no proporcionen un control glucémico adecuado.



MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ⁶⁸	EMA ⁶⁹
VILDAGLIPTINA		<p>Vildagliptina está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos:</p> <p><u>Como monoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio solamente y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia. <p><u>Como terapia dual por vía oral en combinación con:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformina, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia; - Una sulfonilurea, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea y para los que la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia; - Una tiazolidindiona, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia y para los que es adecuado el uso de una tiazolidindiona. <p><u>Como terapia en combinación triple con</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio junto con la terapia dual con estos medicamentos no proporcionan un control de la glucemia adecuado. <p>Vildagliptina también está indicada para su uso en combinación con insulina (con o sin metformina) cuando la dieta y el ejercicio con una dosis estable de insulina no proporcionan un control de la glucemia adecuado.</p>

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

De los medicamentos solicitados, el único que se encuentra incluido en la 20ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos⁷⁰ es la gliclazida.

□ gliclazide*	<p>Solid oral dosage form: (controlled-release tablets) 30 mg; 60 mg;</p> <p>80 mg.</p> <p>* glibenclamide not suitable above 60 years.</p>
---------------	--

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES (PNUME)

Ninguno de los medicamentos solicitados se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)⁷¹.

⁷⁰ World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Abril 2018]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

⁷¹ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Abril 2018



XI. CONCLUSIONES

Insulina lispro

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Insulina lispro inyectable para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por que ya existe una alternativa terapéutica de eficacia y seguridad demostrada.

Insulina glargina, detemir y degludec

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina, insulina detemir o insulina degludec) para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por que ya existe una alternativa terapéutica de eficacia y seguridad demostrada.

Insulina glargina

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a insulina glargina inyectable en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo de hipoglucemia severa, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que no existe, hasta el momento de la evaluación de este medicamento, suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios sobre las alternativas existentes en el PNUME. Asimismo, recomienda sistematizar la información de los pacientes que están utilizando insulina glargina a fin de generar evidencia sobre las condiciones clínicas de uso previo a su autorización por el comité farmacoterapéutico institucional.

Linagliptina, vildagliptina o empagliflozina

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los medicamentos linagliptina, vildagliptina o empagliflozina tableta para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos como monoterapia de primera línea, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por que ya existe una alternativa terapéutica de eficacia y seguridad demostrada.

Gliclazida

Basado en la revisión y análisis de evidencia científica respecto al medicamento Gliclazida tableta para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes mayores de 60 años, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que gliclazida reduce el riesgo de hipoglucemia comparado con glimepirida y glibenclamida.

Glimepirida

En base a la revisión de la evidencia científica respecto al medicamento Glimepirida tableta para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes mayores de 60 años, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

"Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que el perfil de seguridad de gliclazida es mejor que glimepirida y glibenclamida. Asimismo, acuerdan adoptar las restricciones de uso establecidas por la OMS para el medicamento glibenclamida tableta considerado en el PNUME.