

# Posicionamiento terapéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en adultos en el marco del enfoque de APS

Posicionamiento terapéutico No 4 de 2023

Informe de avance: 100%

---

Diciembre 22 de 2023



**Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud**  
Evidencia que promueve confianza

**Adriana María Robayo García**

Directora Ejecutiva

**Luz Mery Barragán González**

Subdirectora General y de Operaciones

**Luis Ernesto Fandiño Rojas**

Unidad de síntesis y gestión de tecnologías  
en salud

**Luis Esteban Orozco Ramírez**

Unidad de economía de la salud

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

### **Grupo desarrollador**

#### **Dirección técnica**

Alzate Granados, Juan Pablo. Médico, magister en epidemiología clínica, candidato a Doctor en Oncología. Instituto de Evaluación. Tecnológica en Salud – IETS.

Fandiño-Rojas, Luis Ernesto. Fisioterapeuta. Magister en Salud Pública, Magíster en Ciencias Económicas, Doctorando en Epidemiología. Instituto de Evaluación. Tecnológica en Salud – IETS.

Orozco Ramírez Luis Esteban. Economista. MSc en economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Segura Sandino, Diana Marcela. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, M.Sc.(c) en Farmacología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

#### **Expertos en evaluación de efectividad y seguridad**

Cárdenas Garzón, Karen. Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

López Quiceno, Lucas. Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Magister en epidemiología. Magister (c) en economía de la salud. Candidato a doctor en ciencias de la salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Mosquera Mosquera, Suralba. Enfermera, Epidemióloga y Magíster en salud pública y desarrollo, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Villegas Arbeláez, Esteban. Médico, Magíster en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

#### **Expertos en evaluación económica**

Hernández Sergio. Economista. Esp en Evaluación Económica en Salud y Ciencia de Datos. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

López Salazar Jony. Economista. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Anzola Christian Camilo, Economista. MSc en Economía de las Políticas Públicas. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Bello Gualtero Juan Manuel MD, médico especialista Medicina Interna, Epidemiología clínica , evaluaciones económicas, maestría en economía de la salud MSc .Economista de la salud Senior . Instituto de evaluaciones económicas de la salud – IETS.

Carreño Patiño Ludwing Bernart, Economista, Fonoaudiólogo, Esp. administración en salud. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Bejarano Salcedo, Valeria. Estadística. MSc (c) en Estadística. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Castro García Paula Andrea. Economista. MSc en Economía de la Salud y del Medicamento. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

### **Expertos en las tecnologías en salud**

Restrepo Cardona, Catalina. Química farmacéutica. Especialista en estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

### **Profesionales clínicos participantes**

#### **Revisores pares IETS**

Alzate, Ángel, Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en ciencias clínicas. Estudiante Doctorado en epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Sierra Matamoros, Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

#### **Revisores del Ministerio de Salud y Protección Social**

Avellaneda Lozada Paola Astrid. Economista. Especialista en Economía y Gestión en Salud. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud.

Builes Gutierrez Aida Maired. Médica y Cirujana Especialista en Epidemiología: Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud.

Gómez Vergara Edelberto Médico cirujano y Abogado, especializaciones en administración hospitalaria, gerencia de proyectos, derecho laboral y seguridad social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud

Tocaruncho Ariza, Luis Hernando. Químico Farmacéutico. M.Sc. Economía de la Salud y Farmacoeconomía, Candidato a Doctor en Modelado de política y Gestión Pública. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Márquez Llanos Diana Cecilia. Química Farmacéutica. Magister en toxicología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

### **Profesionales de Participación**

Lara Sánchez Andrea. Politóloga - Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a Magister en gestión pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

### **Entidad que solicita la evaluación**

Esta evaluación se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud.

### **Conflictos de interés**

Los autores de este posicionamiento terapéutico declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Citación**

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Ministerio de Salud y Protección Social (financiador). Posicionamiento terapéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en adultos en el marco del enfoque de APS. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2023.

### **Derechos de autor**

Los derechos patrimoniales<sup>1</sup> del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales de los colaboradores del IETS, reconocer al IETS como entidad ejecutora, las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, Comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social. Sin embargo, el Ministerio de Salud y Protección Social, autoriza de manera previa la publicación de las creaciones que surjan de la ejecución del contrato únicamente para fines educativos o de investigación.

### **Confidencialidad (si aplica)**

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

### **Fuente de financiación (si aplica)**

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social., mediante el contrato 1197 de 2023, el cual fue suscrito entre la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud y el IETS.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Bogotá, D.C., Colombia.

<http://www.iets.org.co>

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)

Cra 45 No 108A - 50 Of. 401 Bogotá, Col.

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2023.

---

<sup>1</sup> <https://www.wipo.int/copyright/es/>

## Contenido

Abreviaciones .....	1
Glosario .....	2
1. Introducción .....	4
2. Generalidades de la condición de salud.....	6
2.1. Definición .....	6
2.2. Epidemiología y carga de la enfermedad.....	6
2.3. Diagnóstico .....	8
2.4. Historial natural, factores de riesgo y pronóstico .....	8
2.5. Generalidades del tratamiento.....	10
2.6. Referencias .....	13
3. Alcance y objetivos .....	18
3.1. Alcance .....	18
3.2. Objetivo.....	19
4. Evaluación de efectividad y seguridad .....	19
4.1. Pregunta de investigación de efectividad y seguridad .....	19
4.2. Metodología .....	28
4.2.1. Búsqueda de información .....	28
4.2.2. Tamización de referencias y selección de estudios .....	32
4.2.3. Extracción de información.....	32
4.2.4. Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios.....	33
4.2.5. Evaluación de la certeza en la evidencia .....	33
4.2.6. Síntesis de la evidencia .....	33
4.3. Resultados .....	33

4.3.1.	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.....	33
4.3.2.	Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos .....	34
4.3.3.	Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad .....	34
4.4.	Conclusiones.....	66
4.5.	Referencias .....	73
5.	Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características 77	
5.1.	Generalidades del grupo terapéutico .....	77
5.2.	Principios activos que conforman el grupo terapéutico .....	79
5.3.	Mecanismos de acción .....	84
5.4.	Esquemas de dosificación .....	87
5.5.	Eventos adversos.....	92
5.6.	Interacciones medicamentosas .....	93
5.7.	Información de vigilancia postcomercialización .....	94
5.8.	Listado de registros sanitarios de las tecnologías.....	95
5.9.	Referencias .....	96
6.	Evaluación económica .....	98
6.1.	Metodología .....	98
6.1.1.	Problema de decisión y marco del análisis .....	98
6.1.2.	Métodos de modelación.....	101
6.1.3.	Identificación, medición y valoración de los costos .....	108
6.1.4.	Probabilidades.....	121
6.1.5.	Desenlaces y valoración.....	122
6.1.6.	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	123
6.2.	Resultados .....	123
6.2.1.	Caso base .....	124



6.2.2.	Análisis de sensibilidad.....	129
6.3.	Conclusiones.....	133
6.4.	Referencias.....	135
7.	Valoración del posicionamiento terapéutico .....	140
7.1.	Metodología .....	140
7.1.1.	Participantes.....	140
7.1.2.	Desarrollo del panel.....	140
7.1.3.	Votación .....	140
7.2.	Resultados .....	143
7.3.	Recomendación de posicionamiento terapéutico.....	157
7.3.1.	Limitaciones.....	160
7.4.	Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico	160

## Listado de tablas

Tabla 4- 1 Pregunta 1.....	20
Tabla 4- 2 Pregunta 2.....	21
Tabla 4- 3. Pregunta 3.....	22
Tabla 4- 4. Pregunta 4.....	24
Tabla 4- 5. Pregunta 5.....	25
Tabla 4- 6. Pregunta 6.....	26
Tabla 5-1 Antidiabéticos empleados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus 2..	81
Tabla 5-2 Esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento de la DM2 .....	87
Tabla 5-3 Interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.....	93
Tabla 6-1. Población objetivo y subgrupos poblacionales.....	99
Tabla 6-2. Grupos terapéuticos indicados según el tipo de población .....	99
Tabla 6-3. Costos unitarios y comparación con precio regulado .....	111
Tabla 6-4. Costos del tratamiento farmacológico anual .....	114
Tabla 6-5 Costos mensuales de control y promedio de efectos adversos (leves o no leves).....	121
Tabla 6-6 Costos mensuales de efectos adversos.....	121
Tabla 6-7. Ponderaciones de utilidad .....	122
Tabla 6-8 Resultados de costo-efectividad para la población DM2-NC 18-65 ....	126
Tabla 6-9 Resultados de costo-efectividad para la población DM2-Renales +18 .....	127
Tabla 6-10 Resultados de costo-efectividad para la población DM2-Obesidad +18 .....	127

Tabla 7- 1. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos en el marco del enfoque de APS. ....	143
Tabla 7- 2. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas con falla cardíaca en el marco del enfoque de APS. ....	145
Tabla 7- 3. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas con enfermedad coronaria en el marco del enfoque de APS. ....	146
Tabla 7- 4. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas con complicaciones renales en el marco del enfoque de APS. ....	148
Tabla 7- 5. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas mayores de 65 años en el marco del enfoque de APS.....	150
Tabla 7- 6. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas con obesidad en el marco del enfoque de APS.....	152
Tabla 7- 7. Resultado general de la votación para el posicionamiento terapéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en el marco del enfoque de APS...	154
Tabla 7- 14. Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico (con registro sanitario vigente en Colombia), para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus 2, en el marco del enfoque de APS. ....	157

### Listado de figuras

Figura 5-1 Agrupación ATC de los medicamentos empleados en el tratamiento de la DM2 (Grupo A: tracto alimentario y metabolismo).....	83
Figura 6-1 Modelo de decisión .....	108

## Abreviaciones

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión.
DALY	Años de Vida Ajustados por Discapacidad.
IC	Intervalo de Confianza
IPT	Informe de Posicionamiento Terapéutico
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MinSalud	Ministerio de Salud y protección social
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Años de vida ajustados por calidad
RSL	Revisiones Sistemáticas de la Literatura.
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud



## Glosario

**AGREE** (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe): Iniciativa internacional para facilitar el diseño y evaluación de guías de práctica clínica.

**Comorbilidad:** presencia de enfermedades coexistentes o adicionales a la que se está estudiando (1).

**CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión):** Sistema de clasificación de enfermedades utilizado a nivel internacional.

**Etiología:** Factores asociados a la causa u origen de alguna enfermedad.

**Factores biológicos:** Elementos relacionados con el funcionamiento del cuerpo y el cerebro que pueden contribuir a los trastornos de ansiedad, como las alteraciones en los sistemas neurobiológicos gabaérgicos y serotoninérgicos, así como anomalías estructurales en el sistema límbico.

**Factores ambientales:** Influencias del entorno externo que pueden desempeñar un papel en los trastornos de ansiedad, como estresores ambientales, hipersensibilidad y respuestas aprendidas.

**Factores psicosociales:** Aspectos emocionales y sociales que pueden aumentar el riesgo de trastornos de ansiedad, como situaciones de estrés, ambiente familiar, experiencias amenazadoras de vida y preocupaciones excesivas por temas cotidianos.

**Fisiopatología:** estudio de los procesos físicos y químicos que intervienen en la generación de enfermedad en los seres vivos.

**Historia Natural de la Enfermedad:** describe el curso de sucesos biológicos que ocurren desde antes de iniciada una enfermedad, hasta su desenlace, sin intervenciones médicas o quirúrgicas.

**Intervalo de Confianza (IC):** Un rango estadístico que proporciona una estimación de la incertidumbre en una medición o estadística.

**NICE:** Forma parte del NHS (“National Health Service” de Inglaterra). Su función es proveer a médicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

**Placebo:** Sustancia administrada al grupo control de un ensayo clínico, idealmente idéntica en apariencia y sabor al tratamiento experimental, de la que se cree que no tiene ningún efecto específico para aquella enfermedad.



**Prevalencia:** La proporción de personas con un hallazgo o enfermedad en una población determinada, en un momento dado.

**Revisión sistemática de la literatura (RSL):** Revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Puede incluir o no el metaanálisis.



## 1. Introducción

El procedimiento de posicionamiento terapéutico implica un análisis crítico basado en la evidencia de fuentes públicas sobre una categoría terapéutica o una clase de medicamentos, para respaldar un ordenamiento terapéutico entre medicamentos de la misma categoría o clase para optimizar la prescripción de dichas tecnologías en términos de sus beneficios y riesgos. En este sentido, se busca determinar la posición terapéutica de un medicamento en comparación con otras opciones dentro del mismo grupo para el manejo rutinario de una condición de salud, fundamentándose en la mejor evidencia científica disponible. Es posible que se requieran varios ejercicios de posicionamiento, abordando diferentes subgrupos de aplicación clínica, como etapas, severidad y riesgo pronóstico, entre otros, según las necesidades del sistema de salud.

El alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, por lo cual este informe fue solicitado por la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito de posicionar tratamientos farmacológicos utilizados en pacientes adultos con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2, con indicación aprobada por el INVIMA, en el marco de la Atención Primaria en Salud. El presente posicionamiento complementará el ejercicio realizado en 2018 por el IETS junto con el Ministerio de Salud y Protección Social, sobre “Informe técnico de posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 con insulinas y análogos de insulinas”, y disponible en el repositorio digital del Ministerio.

Para llevar a cabo el actual ejercicio de posicionamiento terapéutico, se estableció un grupo desarrollador que contó con la participación de expertos en la realización de análisis y síntesis de efectividad y seguridad (epidemiólogos), expertos en evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), químicos farmacéuticos y profesionales clínicos especializados (médicos especialistas en medicina familiar y endocrinología). Antes de comenzar el ejercicio, este grupo desarrollador llevó a cabo un proceso de declaración de posibles conflictos de interés. En el Anexo B1, se detalla el procedimiento de conformación del equipo, la consulta a las sociedades científicas, la evaluación de las declaraciones de conflictos de interés y sus resultados.

La delimitación del alcance comenzó con la exploración en la base de datos del INVIMA de las tecnologías indicadas para la diabetes, considerando registros sanitarios vigentes, en proceso de renovación o temporalmente no comercializados. Posteriormente, se llevó a cabo una revisión inicial de la literatura para caracterizar la condición de salud en cuestión, identificar los grupos poblacionales relevantes y establecer los resultados clave para la evaluación y comparación de la efectividad y seguridad entre los diferentes tratamientos. Este proceso condujo a la formulación de preguntas de investigación iniciales, las cuales fueron sometidas a una discusión formal en una mesa de trabajo con expertos



especializados en el tratamiento de la diabetes. Esta mesa de trabajo con expertos contribuyó a la formulación de las preguntas de investigación definitivas para la siguiente fase del desarrollo de este posicionamiento, con lo cual se definieron los subgrupos que eran prioritarios de posicionar, teniendo en cuenta un enfoque de atención primaria en salud, para permitir un acceso más equitativo a las terapias, desde cualquier nivel de atención, principalmente los niveles básicos.

La valoración de la efectividad y seguridad involucró la realización de una revisión sistemática de literatura (RSL). Este proceso comprendió la búsqueda exhaustiva de información en diversas fuentes, incluyendo bases de datos indexadas y literatura gris, seguido de un proceso de tamización de referencias, selección de documentos relevantes y la síntesis de la evidencia relacionada con la efectividad y seguridad. La síntesis se llevó a cabo utilizando la metodología del grupo Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), que permite realizar evaluaciones de la certeza en la evidencia.

Las etapas subsiguientes, delineadas a partir de los resultados obtenidos en la evaluación de efectividad y seguridad, comprenden la descripción de las tecnologías sanitarias. Este proceso abarca la información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías bajo evaluación, así como la realización de los análisis económicos correspondientes. La evaluación económica incluye el análisis de la evidencia disponible sobre efectividad y seguridad, junto con datos sobre las probabilidades de ocurrencia de eventos y control glucémico, para el desarrollo de ejercicios de modelamiento.

Los anteriores procesos se continúan mediante el desarrollo del panel de posicionamiento de las tecnologías de salud, cuyo desarrollo utiliza como insumo los resultados obtenidos de la evaluación de efectividad y seguridad, la evaluación económica y la descripción detallada de las tecnologías en consideración. Los resultados finales del posicionamiento terapéutico del MinSalud y el IETS incluyen un informe completo (revisión de efectividad y seguridad, y componente económico) y un informe resumido para los profesionales de la salud, los cuales están dirigidos a los profesionales de la salud encargados de prescribir o administrar las tecnologías de la salud para el tratamiento de la diabetes dentro del contexto de la Atención Primaria en Salud. Estos informes no tienen la intención de crear nuevas recomendaciones de tratamiento ni alterar las existentes en las Guías de Práctica Clínica (GPC). No obstante, sus hallazgos pueden ser empleados con el fin de mejorar y perfeccionar la prescripción médica.





## 2. Generalidades de la condición de salud

### 2.1. Definición

La diabetes mellitus tipo 2 es considerada una enfermedad metabólica compleja que se caracteriza por la resistencia a la insulina y una hiperinsulinemia que progresa a la reducción en la capacidad de las células  $\beta$  pancreáticas de producir insulina (2). Por tanto, se trata de una enfermedad caracterizada por la acción defectuosa de la insulina en la periferia, dentro del hígado y en el tejido adiposo (3). Parte de la complejidad de la diabetes se debe al espectro de combinaciones entre la disfunción de las células  $\beta$  y la resistencia a la insulina (2). A este tipo de diabetes se la ha denominado comúnmente como diabetes no insulino dependiente o diabetes del adulto, aunque en las últimas décadas se ha observado su extensión como problema de salud a poblaciones más jóvenes, incluyendo población pediátrica (4). Se trata de una condición de salud crónica de etiología genética y/o multifactorial, con gran diversidad en su presentación, de acuerdo con el perfil genético específico (4).

La disfunción inicial de las células  $\beta$  durante la primera fase se caracteriza por la pérdida de la secreción de insulina estimulada por nutrientes (5). La segunda fase de la secreción de la insulina inducida por nutrientes podría tardar más de una década en comprometerse y que por tanto, se manifiesta en la a partir de la edad media o avanzada (5). Modelos centrados en la disfunción primaria de las células  $\beta$  en la diabetes tipo 2 han propuesto la interacción de diferentes vías, que se conectan precisamente por esta función anormal de las células  $\beta$  y que tienen implicaciones en el manejo de la diabetes tipo 2 e incluyen: disbiosis en la microbiota intestinal, inflamación, desregulación inmune y depósito de polipéptido amiloide de los islotes (amilina) en el páncreas (2).

### 2.2. Epidemiología y carga de la enfermedad

En la actualidad, se han conjugado diversos factores asociados al rápido crecimiento y desarrollo económico; como son, una acelerada urbanización, patrones alimentarios insalubres y estilos de vida sedentarios; que han estimulado el aumento en la incidencia global de la diabetes tipo 2 (2). Para el 2021 se estimó la prevalencia estandarizada de diabetes a nivel mundial en personas entre los 20 a 79 años en 9,8% (7,7% a 11,2%), para un total de 536,6 millones de personas en esa franja de edad con esa condición (424,2 a 612,3 millones); estimándose la mayor prevalencia en países con ingresos medios (10,8%; 8,4% a 12,3%); para una demanda mundial de recursos sanitarios estimados en 966 mil millones de dólares (6).

A lo anterior se debe adicionar una proporción importante de personas con hiperglucemia intermedia o prediabetes, la cual se asocia tanto a la resistencia a la insulina como a la disfunción de las células  $\beta$ , y que tiene un alto riesgo de progresar a diabetes tipo 2, con



una tasa de conversión anualizada entre el 5% al 10%(7). Con un aumento sostenido de la prevalencia a nivel global, se proyecta que para el 2030 habrá 470 millones de personas con prediabetes (7).

De igual manera, se ha estado observando una mayor frecuencia de diagnósticos a más temprana edad (por debajo de los 40 años), lo que conlleva a un aumento en el riesgo de complicaciones debido a una exposición crónica a esta condición (5). De hecho, se ha estimado que en Estados Unidos la prevalencia de diabetes tipo 2 aumentó un 31% entre el 2001 al 2009, en poblaciones entre los 10 a 19 años; sin embargo, el incremento de fenómenos similares se ha reportado en la mayoría de las regiones del mundo (5).

De esta forma, para el 2045 se prevé que la prevalencia mundial de diabetes aumente al 11,2% (8,6% a 12,9%) y, en países de ingresos medios, al 13,1% (9,9% a 14,9%); esperándose en estos últimos el mayor incremento relativo (21.1%); para un total de gastos sanitarios globales en el orden de los 1054 mil millones de dólares (6). Se estima que uno de cada dos adultos desconoce su estatus diabético (44,7%) y que las personas pueden transcurrir entre cinco a seis años asintomáticos, tiempo durante el cual se van pueden ir consolidando complicaciones a nivel micro y macro vasculares (8).

La Federación Internacional de Diabetes IDF por sus siglas en inglés estima que, para la región de Centroamérica y Suramérica, en el 2021 había 32 millones de adultos viviendo con diabetes, uno de cada tres de ellos sin diagnosticar; además, de haberse presentado 410 mil muertes en ese mismo año atribuidas a esta condición; para unos gastos sanitarios en la atención de esta condición de hasta 65 billones de dólares (9). Se espera que en esta misma región para el 2030 la cantidad de personas diabéticas se eleve a 40 millones y para el 2045 a 49 millones (9).

En Colombia, de acuerdo con reportes efectuados a la Cuenta de Alto Costo, entre el 01 julio de 2021 al 30 junio de 2022 se reportaron 1 599 368 personas diagnosticadas con diabetes, de los cuales el 78,49% correspondieron a diabetes tipo 2, para una prevalencia en 3,12 casos por cada 100 habitantes, lo que significa un incremento del 1,45% respecto al periodo anterior; aunque ya para el 31 de agosto de 2023 la cantidad de casos reportados sumó 1 860 370 pacientes(10,11). Asimismo, dentro de ese mismo periodo, 159 149 de los casos reportados correspondieron a casos nuevos de diabetes mellitus, lo cual indica una reducción del 9,97% respecto al periodo inmediatamente anterior. Estos casos incidentes fueron identificados a un promedio de edad de 60,07 años (DE +/-14,05); aunque el 63,94% se concentró en el rango de 50 a 74 años; y con las incidencias más altas por región en el Caribe (4,45\*1000 habitantes), seguido en su orden de Bogotá (3,76\*1000 habitantes) y de la región Oriental (2,58\*1000 habitantes)(10). De los casos nuevos, el 59,15% fueron de sexo femenino, para una incidencia estimada de 3,58 por cada 1000 habitantes, lo anterior



implica un 8,91% menos que en el 2020; mientras que, en el caso de los hombres, la incidencia se disminuyó 13,91% respecto al periodo anterior, para una tasa de incidencia del 2,60 por cada 1000 habitantes. De igual manera, la Cuenta de Alto Costo reportó que fallecieron 46 348 personas con diagnóstico de diabetes (10).

### 2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la diabetes se hace mediante la medición de los niveles de glucosa en sangre, particularmente mediante la medición de glucosa plasmática en ayunas o mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral, pero también se incluye la medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como una herramienta de diagnóstico (4). Valores  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L) de glucosa en plasma en ayunas en dos ocasiones diferentes, o valores de glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) en la prueba de tolerancia oral, o niveles  $\geq 48$  mmol/mol (6,5%) en la HbA1c, o en presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia, una prueba aleatoria de glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/L), hacen parte de los criterios para el diagnóstico de la diabetes (4).

Se han propuestos diferentes subtipos de diabetes; por ejemplo, a partir del análisis de una cohorte de más de 20 000 personas con diabetes recién diagnosticada, se han propuesto cuatro subtipos de diabetes tipo 2: la diabetes grave con deficiencia de insulina (SIDD – severe insulin-deficient diabetes) que se caracteriza por anticuerpos ácido glutámico descarboxilasa negativos pero con otras características similares a la diabetes autoinmune severa SAID (diabetes tipo 1), baja secreción de insulina, HbA1c alta, necesidad temprana de insulina, alta prevalencia de retinopatía y nefropatía; diabetes grave resistente a la insulina (SIRD – severe insulin-resistant diabetes), que se describe por la presencia de obesidad, falta de resistencia a la insulina e inicio temprano; diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD – Mild obesity-related diabetes), en la que típicamente se identifica obesidad, falta de resistencia a la insulina e inicio temprano; y diabetes leve relacionada con la edad (MARD – mild age-related diabetes), la cual es de inicio tardío y con bajo riesgo de complicaciones(2).

### 2.4. Historial natural, factores de riesgo y pronóstico

Modelos patogénéticos indican que es la carga nutricional la que genera un aumento crónico de la secreción de la insulina que conlleva de manera posterior a la resistencia a la insulina hasta que ocurre la falla de las células  $\beta$  del páncreas (12). Otros modelos reconocen la alteración de las células  $\beta$  como el defecto primario para la diabetes tipo 2, lo cual se constituye como el común denominador en las vías fisiopatológicas que contribuyen a la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (2). El aumento de demandas metabólicas que sobrepasan la capacidad de compensación de las células  $\beta$ , hacen que los niveles de glucosa se incrementen acompañados de glucotoxicidad, lipotoxicidad, estrés del retículo endoplásmico, estrés oxidativo e inflamación, en acompañamiento de una respuesta



patogénica multidimensional de las células  $\beta$  (3). La anterior cascada patogénica conlleva a una reducción en la cantidad de células  $\beta$  y su disfunción secretora de insulina que agudizan la hiperglucemia (3). De esta manera, la diabetes tipo dos transita entre una inicial resistencia a la insulina e hiperinsulinemia a la progresiva respuesta defectuosa de compensación de las células  $\beta$  pancreáticas de producir insulina, con amplias variaciones en las combinaciones entre la disfunción de las células  $\beta$  y la resistencia a la insulina (2).

En sus etapas iniciales, la diabetes puede pasar desapercibida debido a que suele ser asintomática o a que sus síntomas son subestimados por ser menores y permanecer desapercibida por largos periodos de tiempo (4). Cuando se presentan, los síntomas que acompañan la diabetes suelen incluir aumento en el número de micciones, sed, hambre excesiva, fatiga, distorsión en la visión, hormigueo y entumecimiento en las extremidades, así como deficiencias en los procesos de cicatrización (4). La exposición crónica de los tejidos a la hiperglucemia, especialmente de los vasos sanguíneos, trae como consecuencia complicaciones micro y macrovasculares e incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía que, con el tiempo, pueden derivar a complicaciones más serias como accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades coronarias incluyendo el infarto agudo al miocardio y las enfermedades vasculares periféricas (4). Estas complicaciones, tanto macrovasculares como microvasculares, tienen importantes impactos sobre la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo II, provocando reducciones en los años de vida ajustados con calidad AVAC (13).

Existen diversos factores de riesgo que se asocian al desarrollo de la diabetes tipo 2. Dentro de los que se destacan se pueden enumerar los factores genéticos, siendo las formas poligenéticas las más comunes, aunque también existen formas monogenéticas (4). Entre los factores medioambientales, destacan los estilos de vida y la microbiota intestinal (4). Por ejemplo, la actividad física ayuda a reducir la concentración de glucosa en sangre y favorece además el control del peso. Y es que justamente el aumento en el índice de masa corporal, especialmente por encima de 30kg/m<sup>2</sup>, se correlaciona con la resistencia celular a la insulina (4), aunque más que la cantidad absoluta de grasa corporal, es una concentración de tejido adiposo en la zona abdominal (14). El hábito tabáquico también se asocia a una mayor frecuencia de diabetes (4). Otro factor lo constituye el aumento de la edad, debido a la reducción en la capacidad de sintetizar los azúcares e incremento en la resistencia a la insulina como consecuencia en las modificaciones de la composición corporal y la reducción en la actividad física (4). Ciertas condiciones de salud también se asocian con la resistencia a la insulina, como sucede con la hipertensión, la hipertrigliceridemia o trastornos hormonales como el síndrome de ovario poliquístico; de la misma manera en que diabetes gestacional aumenta propensión de desarrollar posteriormente diabetes tipo 2 (4).

Se estima que hasta un 80% de los pacientes con diabetes tipo 2 pueden derivar en complicaciones cardiovasculares que son responsables de más de la mitad de las



defunciones en este grupo de pacientes (15). Existen diferentes factores que inciden en el incremento del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares entre los pacientes con diabetes tipo 2, dentro de los que se destacan la diabetes crónica, el control glucémico inadecuado, la variabilidad glucémica, el sexo masculino, la preexistencia y el desarrollo de comorbilidades como la albuminuria o la aterosclerosis (2). Las variaciones en los niveles de glucosa son responsables de procesos que derivan en daño vascular, como son el estrés oxidativo, la disfunción endotelial e inflamación (16).

## 2.5. Generalidades del tratamiento

De acuerdo con la Ley 1438 de 2011 (17), la Atención Primaria en Salud (APS) es una estrategia que, entre otras cosas, permite la atención integral de los pacientes en todos los niveles de complejidad, pero fortaleciendo la resolutivez de la baja complejidad mediante el uso de métodos, tecnologías y prácticas científicamente fundamentadas y socialmente aceptadas que contribuyen a la equidad, solidaridad y costo efectividad de los servicios de salud. Por tanto, la APS se orienta al establecimiento de las condiciones necesarias que permiten la materialización del goce efectivo del derecho de la salud. La atención integral y sostenible de la diabetes requiere que se proporcione una atención accesible y continua, centrada en el paciente, y que permita la gestión eficaz no solo el control glucémico, sino también de la prevención de complicaciones a corto, mediano y largo plazo. El presente IPT, al desarrollarse desde el enfoque APS, no solo posibilita el mejoramiento de los resultados individuales de los pacientes con diabetes tipo 2, sino que también contribuye a la eficiencia y sostenibilidad de todo el sistema de salud.

Aunque se trata de una patología para la que no existe cura e incluso, al momento del diagnóstico, generalmente ya se ha instaurado una pérdida entre el 40% al 80% de la función de las células  $\beta$  (2), sí es posible tratarla y controlarla de manera efectiva, buscando mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de un rango normal mediante una adecuada alimentación y actividad física, pero también mediante el uso de medicamentos (4). Un adecuado proceso de control puede permitir la restauración de las células  $\beta$  o de otras líneas celulares pancreáticas (2).

Existe un impacto importante del control glucémico en la reducción de los eventos microvasculares que se expresa también en la disminución de eventos cardiovasculares y la mortalidad misma que se sostienen a largo plazo (18). Por lo que un control glucémico intensivo al inicio de la condición puede evitar la progresión de las complicaciones microvasculares y reducir las complicaciones macrovasculares, especialmente de eventos cardiovasculares (15).

Importante evidencia ha mostrado que la aparición de la diabetes tipo 2 se puede evitar o se puede retrasar su progresión mediante modificaciones oportunas en los estilos de vida, especialmente orientadas a modificar la dieta, aumentar la cantidad de actividad física y



reducir el peso corporal (2). Por ejemplo, estudios han mostrado que los cambios en los estilos de vida y el tratamiento con metformina reducen la incidencia de diabetes en personas con alto riesgo, observándose una disminución en la incidencia hasta del 58% mediante intervenciones en los estilos de vida versus un 31% mediante el uso de la metformina (19). No obstante, cuando la condición ya se ha instaurado, también se pueden esperar efectos benéficos obtenidos en la modificación de los estilos de vida, especialmente de la reducción del peso y del uso de la metformina. Es así como se ha registrado que pérdidas de peso iguales o superiores a 15Kg pueden aumentar la posibilidad de remisión de la diabetes (odds ratio 19,7, IC 95% 7,8–49,8;  $p < 0,0001$ ) (20). Pero también se ha observado un mejoramiento significativo en la calidad de vida en aquellos pacientes en quienes se han realizado intervenciones en sus estilos de vida (20). Para lograr mejoras en el peso se recomienda dietas que impliquen restricciones calóricas bajas en carbohidratos y de bajo índice glucémico como verduras, cereales integrales y legumbres (2). De igual manera, se recomienda la incorporación de actividad física a intensidad moderada a vigorosa en la rutina diaria, especialmente de entrenamiento combinado de ejercicio aeróbico y de resistencia, para obtener beneficios cardiometabólicos, mejorar la sensibilidad a la insulina, el control glucémico y reducir la grasa visceral (2,21).

La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), al igual que la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) recomiendan que el tratamiento farmacoterapéutico debe iniciarse al momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2, encabezado, en primera línea para pacientes adultos con diabetes tipo 2, por la monoterapia con metformina (a menos que se establezcan contraindicaciones) y cambios en el estilo de vida; aunque esto dependerá las necesidades de manejo y las comorbilidades de cada paciente (22). La metformina es uno de los fármacos más antiguos y extensamente estudiados, demostrando su eficacia en la reducción de la glucosa en sangre sin el peligro de conducir a una hipoglucemia, mediante la reducción en la producción de glucosa en el hígado, la disminución de la resistencia a la insulina y el aumento de la sensibilidad a la insulina (23).

También se pueden incluir otros medicamentos dentro de la primera línea, que se pueden acompañar o no de la metformina, como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 y/o los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa, específicamente en pacientes con riesgo cardiorrenal, como la enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) o con alto riesgo cardiovascular (como pacientes  $\geq 55$  años con estenosis coronaria, carótida o de la arteria de las extremidades inferiores  $> 50\%$  o hipertrofia ventricular izquierda), enfermedad renal establecida o insuficiencia cardiaca; independientemente de los niveles de hemoglobina A1C (22). Estos últimos medicamentos suponen una modificación significativa en el tratamiento de la diabetes que incluso han llevado a la reevaluación en el uso de la metformina como piedra angular en el tratamiento de primera línea en todos los pacientes con diabetes (23). La ADA recomienda, en la medida de lo posible, hacer uso de un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón



antes de usar insulina; sin embargo, indica que se debe hacer uso del tratamiento temprano con insulina ante evidencia de catabolismo continuo, síntomas de hiperglucemia o niveles altos de hemoglobina A1C o glucosa en sangre; aunque también recomienda que se acompañe con un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (22).

El mantenimiento de los objetivos glucémicos con monoterapia suele sostenerse sólo por unos contados años, por lo que se hará necesaria una terapia combinada, en la que a la metformina se le agreguen gradualmente otros medicamentos, especialmente cuando los niveles de la hemoglobina A1C estén 1.5% o 2% por encima del objetivo (22). La agregación de nuevos medicamentos dependerá de las características propias de cada paciente, pero se considerará particularmente su riesgo cardiorenal, así como la presencia de eventos adversos específicos a los medicamentos, su seguridad, tolerabilidad y costos (22). Para los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con alto riesgo cardiovascular se recomienda un inhibidor de SGLT2 o GLP -1 AR; para los pacientes sin este riesgo, aun no se encuentra claro desde la evidencia la elección del medicamento a agregar a la metformina, por lo que su elección se deberá determinar por factores como la eficacia, los efectos secundarios, los costos y las preferencias por parte de los pacientes (22). Los anteriores criterios se tendrán también en cuenta frente a la elección de un tercer fármaco.



## 2.6. Referencias

1. HTAi, INAHTA, Avalia-t, INESSS, AHTA, CEQCMC. HTA Glossary.net [Internet]. Disponible en: <http://htaglossary.net/>
2. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet*. noviembre de 2022;400(10365):1803–20.
3. Gupta D, Leahy JL. Islet amyloid and type 2 diabetes: overproduction or inadequate clearance and detoxification? *J Clin Invest*. el 1 de agosto de 2014;124(8):3292–4.
4. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. el 23 de abril de 2020;25(8):1987.
5. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. enero de 2018;6(1):69–80.
6. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. enero de 2022;183:109119.
7. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*. junio de 2012;379(9833):2279–90.
8. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PLD, Sacre JW, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*. enero de 2022;183:109118.
9. Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
10. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial, y la diabetes mellitus en Colombia 2022. 2023.
11. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo. Día mundial de la diabetes 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/general/dia-mundial-de-la-diabetes-2023/>
12. Su J, Luo Y, Hu S, Tang L, Ouyang S. Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. *IJMS*. el 29 de agosto de 2023;24(17):13381.





13. Shao H, Yang S, Fonseca V, Stoecker C, Shi L. Estimating Quality of Life Decrements Due to Diabetes Complications in the United States: The Health Utility Index (HUI) Diabetes Complication Equation. *Pharmacoeconomics*. julio de 2019;37(7):921–9.
14. Blaak EE, Goossens GH. Metabolic phenotyping in people living with obesity: Implications for dietary prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. octubre de 2023;24(5):825–38.
15. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol*. diciembre de 2018;17(1):150.
16. Teliti M, Cogni G, Sacchi L, Dagliati A, Marini S, Tibollo V, et al. Risk factors for the development of micro-vascular complications of type 2 diabetes in a single-centre cohort of patients. *Diabetes and Vascular Disease Research*. septiembre de 2018;15(5):424–32.
17. Congreso de Colombia. Ley 1438 de 2011. Por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones. p. 7.
18. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. el 1 de marzo de 2019;42(3):416–26.
19. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med*. el 7 de febrero de 2002;346(6):393–403.
20. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*. febrero de 2018;391(10120):541–51.
21. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network metanalysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. junio de 2021;31(7):1985–92.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. el 1 de enero de 2022;45(Supplement\_1):S125–43.
23. Gonzalez-Lopez C, Wojeck BS. Role of metformin in the management of type 2 diabetes: recent advances. *Polish Archives of Internal Medicine [Internet]*. el 14 de junio de 2023 [citado el 4 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16511>



24. Mishriky BM, Okunrintemi V, Jain S, Sewell KA, Powell JR, Cummings DM. Do GLP-1RAs and SGLT-2is reduce cardiovascular events in women with type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolism*. febrero de 2021;47(1):101160.
25. Martínez-Vizcaíno V, Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Alfonso J, Cavero-Redondo I. Safety and Efficacy of SGLT2 Inhibitors: A Multiple-Treatment Meta-Analysis of Clinical Decision Indicators. *JCM*. el 19 de junio de 2021;10(12):2713.
26. Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Front Med*. el 1 de noviembre de 2021;8:728089.
27. Liu Y, An C, Liu P, Yang F, Zhao Q. Comparative safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*. el 31 de diciembre de 2023;45(1):2217287.
28. Qiu M, Ding L, Zhou H. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine*. el 12 de marzo de 2021;100(10):e25121.
29. Dalui S, Chakraverty R, Yasmin N, Pattanaik S, Pandit K, Chatterjee S. Effects of DPP4 inhibitors on renal outcomes in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Endocr Metab*. 2021;25(4):283.
30. Khodabandeh H, Bakhshizade Z, Taklif MH, Zaeri Fakhrabadi H, Alivand S, Alivand N, et al. Administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in kidney transplant patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Nephropathol*. el 19 de septiembre de 2023;12(4):e21477.
31. Paridari P, Jabermoradi S, Gholamzadeh R, Vazifekhah S, Vazirizadeh-Mahabadi M, Roshdi Dizaji S, et al. Can metformin use reduce the risk of stroke in diabetic patients? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. febrero de 2023;17(2):102721.
32. [guia-diabetes2023\\_.pdf](#).
33. Type 2 diabetes in adults: management.
34. [Manual\\_evaluacion\\_economica.pdf](#).
35. Langer J, Wolden ML, Shimoda S, Sato M, Araki E. Short-Term Cost-Effectiveness of Switching to Insulin Degludec in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Receiving Basal-Bolus Therapy. *Diabetes Ther*. agosto de 2019;10(4):1347–56.



36. Reifsnider OS, Kansal AR, Gandhi PK, Cragin L, Brand SB, Pfarr E, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin, dapagliflozin, or standard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. el 3 de mayo de 2021;9(1):e001313.
37. Alshehri A, Alkhuzam K, Niu S, Jiao T, Zhang Y, Shao H. EE205 Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin Versus Albiglutide Among Individuals with Type 2 Diabetes in the US. *Value in Health*. julio de 2022;25(7):S373–4.
38. Reifsnider OS, Kansal AR, Franke J, Lee J, George JT, Brueckmann M, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin in the UK in an EMPA-REG OUTCOME subgroup with type 2 diabetes and heart failure. *ESC Heart Failure*. diciembre de 2020;7(6):3910–8.
39. Gourzoulidis G, Tzanetakos C, Ioannidis I, Tsimihodimos V, Diogo V, Karpouzou G, et al. Cost-effectiveness of Empagliflozin Compared with Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease in Greece. *Clin Drug Investig*. abril de 2021;41(4):371–80.
40. Men P, Liu T, Zhai S. Empagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with High Cardiovascular Risk: A Model-Based Cost-Utility Analysis in China. *Diabetes Metab Syndr Obes*. el 11 de agosto de 2020;13:2823–31.
41. Kaku K, Haneda M, Sakamaki H, Yasui A, Murata T, Ustyugova A, et al. Cost-effectiveness Analysis of Empagliflozin in Japan Based on Results From the Asian subpopulation in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Clinical Therapeutics*. el 1 de octubre de 2019;41(10):2021-2040.e11.
42. Shao H, Shi L, Fonseca V, Alsaleh AJO, Gill J, Nicholls C. Cost-effectiveness analysis of once-daily insulin glargine 300 U/mL versus insulin degludec 100 U/mL using the BRAVO diabetes model. *Diabetic Medicine*. 2023;40(9):e15112.
43. Johansen P, Håkan-Bloch J, Liu AR, Bech PG, Persson S, Leiter LA. Cost Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Weekly Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes in Canada. *Pharmacoecon Open*. el 29 de marzo de 2019;3(4):537–50.
44. Yang CY, Chen YR, Ou HT, Kuo S. Cost-effectiveness of GLP-1 receptor agonists versus insulin for the treatment of type 2 diabetes: a real-world study and systematic review. *Cardiovascular Diabetology*. el 19 de enero de 2021;20(1):21.
45. Shah D, Risebrough NA, Perdrizet J, Iyer NN, Gamble C, Dang-Tan T. Cost-effectiveness and budget impact of liraglutide in type 2 diabetes patients with elevated cardiovascular risk: a US-managed care perspective. *Clinicoecon Outcomes Res*. el 14 de noviembre de 2018;10:791–803.



46. Ericsson Å, Fridhammar A. Cost-effectiveness of once-weekly semaglutide versus dulaglutide and lixisenatide in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control in Sweden. *Journal of Medical Economics*. el 3 de octubre de 2019;22(10):997–1005.
47. Ekhlasli M, Taheri S, Yousefi N. Cost-Effectiveness of Dulaglutide Versus Liraglutide for Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Iran. *Value Health Reg Issues*. noviembre de 2022;32:54–61.
48. Nian H, Wan X, Ma J, Jie F, Wu B. Economic evaluation of dapagliflozin versus metformin in Chinese patients whose diabetes is inadequately controlled with diet and exercise. *Cost Eff Resour Alloc*. el 28 de febrero de 2020;18:12.
49. Deerochanawong C, Vareesangthip K, Piyayotai D, Thongsuk D, Pojchaijongdee N, Permsuwan U. Cost–Utility Analysis of Dapagliflozin as an Add-On to Standard Treatment for Patients with Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease in Thailand. *Diabetes Ther*. julio de 2021;12(7):1947–63.
50. American Diabetes association 2023. Estándares de atención en diabetes 2023\_.pdf. 2023.
51. Lamu AN, Jbaily A, Verguet S, Robberstad B, Norheim OF. Is cycle network expansion cost-effective? A health economic evaluation of cycling in Oslo. *BMC Public Health*. diciembre de 2020;20(1):1869.
52. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):90.
53. Carvalho D, Costa C, Hallén N, Baker-Knight J, Hunt B. A Long-term Cost-Effectiveness Analysis of Treatments for Type 2 Diabetes in Portugal: Once-Weekly Semaglutide 1 mg Versus Once-Daily Empagliflozin 25 mg. 2021;
54. Gu S, Shi L, Shao H, Wang X, Hu X, Gu Y, et al. Choice across 10 pharmacologic combination strategies for type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *BMC Med*. diciembre de 2020;18(1):378.



### 3. Alcance y objetivos

#### 3.1. Alcance

El posicionamiento terapéutico (IPT) es el “análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica de fármacos (por ejemplo, agentes antihipertensivos) o una clase de fármacos (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]) para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma categoría o clase para optimizar la prescripción de dichas tecnologías en términos de sus beneficios, riesgos y costos en algunas oportunidades. El alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud. Los resultados finales del posicionamiento terapéutico del MinSalud y el IETS incluyen un informe completo (revisión de efectividad, seguridad, y componente económico) y un informe resumido para los profesionales de la salud”.

El presente posicionamiento complementará el ejercicio realizado en 2019 por el IETS junto con el Ministerio de Salud y Protección Social sobre “Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 con insulinas y análogos de insulinas”, y disponible en el repositorio digital del Ministerio<sup>2</sup>. Específicamente, se enfoca en el tratamiento farmacológico para el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en mayores de 18 años en el marco del cuidado en salud con enfoque en atención primaria en salud APS, a partir de los medicamentos que cuenten con la indicación aprobada en Colombia para esta condición por el ente regulador, INVIMA.

Se propone realizar 6 subgrupos de análisis de posicionamiento terapéutico para el presente ejercicio, correspondientes a los siguientes subgrupos, y basados en las diferencias que pueden surgir en el manejo individualizado de los pacientes, según sus características clínicas, indicaciones y contraindicaciones de diferentes grupos farmacológicos:

- Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos.
- Inicio de tratamiento en personas con falla cardiaca
- Inicio de tratamiento en personas con enfermedad coronaria
- Inicio de tratamiento en personas con complicaciones renales
- Inicio de tratamiento en personas mayores de 65 años
- Inicio de tratamiento en personas con obesidad

Se resalta que el IPT depende de cada condición, es decir, pueden requerirse tantos ejercicios de posicionamiento como subgrupos de aplicación clínica dentro de la condición existan, tales como etapas, severidad, riesgo pronóstico, grupos terapéuticos, etc. La razón

---

<sup>2</sup> <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/ipt-diabetes-mellitus-tipo-1-2-extenso-2019.pdf>



es que el ordenamiento o posicionamiento de los medicamentos puede cambiar de subgrupo a subgrupo.

Independiente de los subgrupos que se definen, en todos los casos se debe realizar un proceso consistente en el análisis de las preguntas de investigación, ajuste de los subgrupos en cada posicionamiento, búsqueda y análisis sistemático de la evidencia, incluida la calificación de la certeza de esta, lo cual implica disponer de un mínimo de equipo técnico calificado para surtir cada una de estas etapas del proceso.

Los subgrupos propuestos serán sometidos a discusión con las personas expertas clínicas. En caso de que se consideren otros subgrupos, se discutirá la priorización, en el marco de un enfoque de Atención Primaria en Salud, de 6 subgrupos en total, teniendo en cuenta los requerimientos técnicos y de profesionales presentados, que se ajustan a un máximo de este número de subgrupos.

### **3.2. Objetivo**

Desarrollar un posicionamiento terapéutico (IPT) en el manejo de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes mayores de 18 años dirigido al cuidado en salud con enfoque en Atención Primaria en Salud.

## **4. Evaluación de efectividad y seguridad**

### **4.1. Pregunta de investigación de efectividad y seguridad**

Las preguntas de investigación surgen a partir de una amplia revisión bibliográfica preliminar que abarco guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones sistemáticas de la literatura (ver Anexo A. PICO inicial). Las preguntas fueron consultadas, discutidas y refinadas con expertos en el área temática (Anexo B1 y B2).

Las preguntas propuestas fueron sometidas a discusión con los expertos clínicos que participarán en el IPT. También se llegó a acuerdos sobre los desenlaces, los cuales fueron graduados para la selección de aquellos que fueron considerados críticos (Anexo C). Las preguntas derivadas se presentan a continuación en la estructura PICO:

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos con indicación INVIMA para el tratamiento de diabetes en el marco de la APS, usados en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 de 18 a 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos?



Tabla 4- 1 Pregunta 1

Componente	Descripción			
Población	Pacientes de 18 a 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2			
Intervención	Insulinas	De acción rápida	Insulina humana regular Insulina lispro Insulina asparta Insulina glulisina	
		De acción intermedia	Insulina humana isofana (insulina NPH) Insulina Glargina (U-100) Insulina Detemir	
		De acción prolongada o lenta	Insulina Glargina (U-300) Insulina Degludec Insulina Glargina_lixisenatida Insulina degludec_liraglutida	
		De acción combinada	Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)	
		Antidiabéticos orales	Biguanidas	Metformina
			Sulfonilureas	Glibenclamida
				Gliclazida
			Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Glimepirida
				Sitagliptina
				Vildagliptina
	Saxagliptina			
	Linagliptina			
	Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)		Gemigliptina	
			Evogliptina	
		Exenatida		
		Liraglutida		
		Dulaglutida		
	Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)	Semaglutida		
		Dapagliflozina Empagliflozina		
	Combinaciones de medicamentos orales	Metformina_glibenclamida		
Metformina_glimepirida				
Metformina_sitagliptina				
Metformina_vidagliptina				
Metformina_saxagliptina				
Metformina_linagliptina				
Metformina_dapagliflozina				
Metformina_gemigliptina				
Linagliptina_empagliflozina Metformina_empagliflozina				
Comparación	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos			
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético.</li> </ul>			



Componente	Descripción
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de complicaciones macrovasculares: IAM no fatal, revascularización coronaria, ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por angina inestable y/o muerte por causa cardiovascular.</li> <li>Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial.</li> <li>Eventos adversos serios.</li> <li>Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.</li> </ul>

Fuente: elaboración propia.

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos con indicación INVIMA para el tratamiento de diabetes en el marco de la APS, usados en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 mayores de 18 con falla cardíaca?

Tabla 4- 2 Pregunta 2

Componente	Descripción		
Población	Pacientes mayores de 18 con falla cardíaca y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2		
Intervención	Insulinas	De acción rápida	Insulina humana regular
			Insulina lispro
			Insulina asparta
			Insulina glulisina
		De acción intermedia	Insulina humana isofana (insulina NPH)
			Insulina Glargina (U-100)
			Insulina Detemir
			Insulina Glargina (U-300)
	De acción prolongada o lenta	Insulina Degludec	
		Insulina Glargina_lixisenatida	
		Insulina degludec_liraglutida	
		Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)	
	Antidiabéticos orales	Biguanidas	Metformina
			Glibenclamida
		Sulfonilureas	Gliclazida
			Glimepirida
Sitagliptina			
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)		Vildagliptina	
		Saxagliptina	
		Linagliptina	
	Gemigliptina		
	Evogliptina		
Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)	Exenatida		
	Liraglutida		
	Dulaglutida		
			Semaglutida





Componente	Descripción	
	Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)	Dapagliflozina
		Empagliflozina
	Combinaciones de medicamentos orales	Metformina_glibenclamida
		Metformina_glimepirida
		Metformina_sitagliptina
		Metformina_vidagliptina
		Metformina_saxagliptina
		Metformina_linagliptina
		Metformina_dapagliflozina
		Metformina_gemigliptina
Linagliptina_empagliflozina		
Metformina_empagliflozina		
Comparación	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos	
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético.</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca (primera y recurrente).</li> <li>• Reducción de complicaciones macrovasculares: IAM no fatal, revascularización coronaria, ACV no fatal, hospitalización por angina inestable y/o muerte por causa cardiovascular.</li> <li>• Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial.</li> <li>• Mejoría en la calidad de vida.</li> <li>• Muerte por cualquier causa.</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.</li> </ul>	

Fuente: elaboración propia.

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos con indicación INVIMA para el tratamiento de diabetes en el marco de la APS, usados en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 mayores de 18 con enfermedad coronaria?

Tabla 4- 3. Pregunta 3

Componente	Descripción		
Población	Pacientes mayores de 18 con enfermedad coronaria y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2		
Intervención	Insulinas	De acción rápida	Insulina humana regular
			Insulina lispro
			Insulina asparta
		De acción intermedia De acción prolongada o lenta	Insulina humana isofana (insulina NPH)
			Insulina Glargina (U-100)
			Insulina Detemir



Componente	Descripción		
		De acción combinada	Insulina Glargina (U-300)
		Insulina Degludec	
		Insulina Glargina_lixisenatida	
		Insulina degludec_liraglutida	
		Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)	
	Biguanidas		Metformina
	Sulfonilureas		Glibenclamida
			Gliclazida
			Glimepirida
	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)		Sitagliptina
			Vildagliptina
			Saxagliptina
			Linagliptina
			Gemigliptina
			Evogliptina
			Exenatida
	Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)		Liraglutida
			Dulaglutida
			Semaglutida
			Dapagliflozina
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)		Empagliflozina	
	Combinaciones de medicamentos orales		Metformina_glibenclamida
			Metformina_glimepirida
		Metformina_sitagliptina	
		Metformina_vidagliptina	
		Metformina_saxagliptina	
		Metformina_linagliptina	
		Metformina_dapagliflozina	
		Metformina_gemigliptina	
		Linagliptina_empagliflozina	
		Metformina_empagliflozina	
Comparación	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos		
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético.</li> <li>• Reducción de complicaciones macrovasculares: IAM no fatal, revascularización coronaria, ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por angina inestable y/o muerte por causa cardiovascular.</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca (primera y recurrente)</li> <li>• Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial.</li> <li>• Mejoría en la calidad de vida.</li> <li>• Muerte por cualquier causa.</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.</li> </ul>		



Fuente: elaboración propia.

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos con indicación INVIMA para el tratamiento de diabetes en el marco de la APS, usados en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 mayores de 18 con falla cardiaca?

Tabla 4- 4. Pregunta 4

Componente	Descripción					
Población	Pacientes mayores de 18 con complicaciones renales y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2					
Intervención	Insulinas	De acción rápida	Insulina humana regular Insulina lispro Insulina asparta Insulina glulisina			
		De acción intermedia	Insulina humana isofana (insulina NPH) Insulina Glargina (U-100) Insulina Detemir			
		De acción prolongada o lenta	Insulina Glargina (U-300) Insulina Degludec Insulina Glargina_lixisenatida Insulina degludec_liraglutida			
		De acción combinada	Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)			
		Antidiabéticos orales	Biguanidas	Metformina		
			Sulfonilureas	Glibenclamida Gliclazida Glimepirida		
				Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina Gemigliptina Evogliptina	
					Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)	Exenatida Liraglutida Dulaglutida Semaglutida
			Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)			Dapagliflozina Empagliflozina
						Combinaciones de medicamentos orales



Componente	Descripción
	Metformina_gemigliptina Linagliptina_empagliflozina Metformina_empagliflozina
Comparación	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de otras complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético.</li> <li>• Reducción en la progresión de nefropatía diabética.</li> <li>• Reducción de complicaciones macrovasculares: IAM no fatal, revascularización coronaria, ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por angina inestable y/o muerte por causa cardiovascular.</li> <li>• Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial.</li> <li>• Muerte por cualquier causa.</li> <li>• Eventos adversos serios.</li> <li>• Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.</li> </ul>

Fuente: elaboración propia.

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos con indicación INVIMA para el tratamiento de diabetes en el marco de la APS, usados en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 mayores de 65 años?

Tabla 4- 5. Pregunta 5

Componente	Descripción		
Población	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2		
Intervención	Insulinas	De acción rápida	Insulina humana regular
			Insulina lispro
			Insulina asparta
			Insulina glulisina
		De acción intermedia	Insulina humana isofana (insulina NPH)
			Insulina Glargina (U-100)
			Insulina Detemir
		De acción prolongada o lenta	Insulina Glargina (U-300)
			Insulina Degludec
			Insulina Glargina_lixisenatida
De acción combinada	Insulina degludec_liraglutida		
	Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)		
Antidiabéticos orales	Biguanidas	Metformina	
		Glibenclamida	
	Sulfonilureas	Gliclazida	
		Glimepirida	
		Sitagliptina	
		Vildagliptina	



Componente	Descripción		
	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)		Saxagliptina
			Linagliptina
			Gemigliptina
			Evogliptina
	Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)		Exenatida
			Liraglutida
			Dulaglutida
			Semaglutida
	Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)		Dapagliflozina
			Empagliflozina
	Combinaciones de medicamentos orales		Metformina_glibenclamida
			Metformina_glimepirida
		Metformina_sitagliptina	
		Metformina_vidagliptina	
		Metformina_saxagliptina	
		Metformina_linagliptina	
		Metformina_dapagliflozina	
		Metformina_gemigliptina	
	Linagliptina_empagliflozina		
	Metformina_empagliflozina		
Comparación	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos		
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético.</li> <li>• Reducción de complicaciones macrovasculares: IAM no fatal, revascularización coronaria, ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por angina inestable y/o muerte por causa cardiovascular.</li> <li>• Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial</li> <li>• Mejoría en la calidad de vida.</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.</li> </ul>		

Fuente: elaboración propia.

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos con indicación INVIMA para el tratamiento de diabetes en el marco de la APS, usados en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 mayores de 18 con obesidad?

Tabla 4- 6. Pregunta 6

Componente	Descripción		
Población	Pacientes mayores de 18 con obesidad y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2		
Intervención	Insulinas	De acción rápida	Insulina humana regular



Componente	Descripción	
	De acción intermedia	Insulina lispro
		Insulina asparta
		Insulina glulisina
		Insulina humana isofana (insulina NPH)
		Insulina Glargina (U-100)
		Insulina Detemir
		Insulina Glargina (U-300)
		Insulina Degludec
		Insulina Glargina_lixisenatida
	De acción prolongada o lenta	Insulina degludec_liraglutida
		Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)
		Biguanidas
		Metformina
		Sulfonilureas
		Glibenclamida
		Gliclazida
		Glimepirida
		Sitagliptina
		Vildagliptina
		Saxagliptina
		Linagliptina
De acción combinada	Gemigliptina	
	Evogliptina	
	Exenatida	
	Liraglutida	
	Dulaglutida	
	Semaglutida	
Antidiabéticos orales	Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)	
	Dapagliflozina	
	Empagliflozina	
	Combinaciones de medicamentos orales	
	Metformina_glibenclamida	
	Metformina_glimepirida	
	Metformina_sitagliptina	
	Metformina_vidagliptina	
	Metformina_saxagliptina	
	Metformina_linagliptina	
Metformina_dapagliflozina		
Metformina_gemigliptina		
Linagliptina_empagliflozina		
Metformina_empagliflozina		
Comparación	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos	
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético.</li> <li>• Reducción de complicaciones macrovasculares: IAM no fatal, revascularización coronaria, ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por angina inestable y/o muerte por causa cardiovascular.</li> <li>• Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial.</li> <li>• Mejoría en la calidad de vida.</li> </ul>	



Componente	Descripción
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos serios</li><li>• Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.</li><li>• Aumento de peso u ocurrencia de obesidad.</li></ul>

Fuente: elaboración propia.

## 4.2. Metodología

### 4.2.1. Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

Búsqueda y selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), metaanálisis y metaanálisis en red publicados en los últimos cinco años.

Para determinar la confiabilidad de los hallazgos reportados por parte de los estudios seleccionados se utilizó los siguientes instrumentos de evaluación de riesgo de sesgo, según el diseño metodológico que aplicara:

- Para revisiones sistemáticas de literatura: La herramienta de evaluación de riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane (RoBIS).
- Ensayo controlado aleatorizado: La herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane en su segunda versión (RoB 2).

La metodología detallada se presenta en los apartados a continuación.

#### 4.2.1.1. Criterios de elegibilidad

##### Criterios de inclusión

###### Tipo de participantes

Se incluyeron estudios de RSL que hayan evaluado la Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo. Adicionalmente, las RSL debían incluir al menos uno de los subgrupos priorizados. Esta priorización se discutió con los expertos clínicos, entre ellos especialistas en endocrinología y medicina familiar, para definir cuáles subgrupos eran prioritarios de posicionar, teniendo en cuenta un enfoque de atención primaria en salud, que permitiera un acceso más equitativo a las terapias, desde cualquier nivel de atención, principalmente los niveles básicos, y fueron los siguientes:



- Pacientes de 18 a 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Pacientes mayores de 18 con falla cardíaca y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Pacientes mayores de 18 con enfermedad coronaria y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Pacientes mayores de 18 con complicaciones renales y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Pacientes mayores de 18 con obesidad y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

### Tipo de intervención

Se incluyeron los medicamentos que cuenten con la indicación aprobada en Colombia para esta condición por el ente regulador, INVIMA.

### Comparador

Se seleccionaron estudios que hicieran las evaluaciones entre los mismos tratamientos propuestos en la intervención. En los casos en que no se disponía de estudios cabeza a cabeza para comparar la efectividad y seguridad entre esos tratamientos, se incluyeron estudios que usaron otros tratamientos solamente con el objetivo de hacer comparaciones indirectas (por ejemplo, en los metanálisis en red) caso en el cual actuaron como puentes en las redes de evidencia.

### Tipos de desenlaces

Se tuvieron en cuenta los desenlaces de efectividad y seguridad calificados por los especialistas clínicos como críticos. La selección final y el proceso de calificación de los desenlaces se describe en el Anexo C.

A continuación, se listan los desenlaces incluidos por subgrupos:

- **Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos:** Reducción de complicaciones microvasculares, reducción de complicaciones macrovasculares, control glucémico, eventos adversos serios e hipoglicemia.





- **Inicio de tratamiento en personas con falla cardiaca:** Reducción de complicaciones microvasculares, hospitalización, reducción de complicaciones macrovasculares, control glucémico, mejoría en la calidad de vida, muerte por cualquier causa, eventos adversos serios e hipoglicemia.
- **Inicio de tratamiento en personas con enfermedad coronaria:** Reducción de complicaciones microvasculares, reducción de complicaciones macrovasculares, hospitalización, control glucémico, calidad de vida, muerte por cualquier causa, eventos adversos serios e hipoglicemia.
- **Inicio de tratamiento en personas con complicaciones renales:** Reducción de otras complicaciones microvasculares, progresión de nefropatía diabética, reducción de complicaciones macrovasculares, control glucémico, muerte por cualquier causa, eventos adversos serios e hipoglicemia.
- **Inicio de tratamiento en personas mayores de 65 años:** Reducción de complicaciones microvasculares, reducción de complicaciones macrovasculares, control glucémico, calidad de vida, eventos adversos serios e hipoglicemia.
- **Inicio de tratamiento en personas con obesidad:** Reducción de complicaciones microvasculares, reducción de complicaciones macrovasculares, control glucémico, calidad de vida, eventos adversos serios e hipoglicemia.

#### 4.2.1.2. Criterios de exclusión para el posicionamiento

##### **Población no incluida**

Se excluyeron aquellos pacientes como los prediabéticos que aún no cumplan con los criterios de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. También aquellos pacientes que ya habían iniciado tratamiento para la diabetes con algún tipo de medicamento antidiabético oral y/o insulina, pero que requieren cambio en el manejo terapéutico por fracasar en alcanzar el control glucémico.

##### **Intervenciones no incluidas**

Se estableció como criterio de exclusión para los medicamentos destinados al tratamiento de la diabetes aquellos que presenten un registro INVIMA vencido, así como aquellos que hayan perdido su fuerza ejecutoria o cuyo registro haya sido negado. Esta exclusión se aplica tanto a medicamentos utilizados de manera individual como a aquellos empleados en terapias combinadas con otros fármacos que sí cuentan con registro INVIMA vigente.

##### **Desenlaces no incluidos**



Se tuvieron en cuenta los desenlaces de efectividad y seguridad calificados por los especialistas clínicos como no críticos. La selección final y el proceso de calificación de los desenlaces se describe en el Anexo C.

A continuación, se listan los desenlaces no incluidos por subgrupos:

- **Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos:** Reducción de peso corporal, mejoría en la calidad de vida, muerte por cualquier causa, aumento de peso u ocurrencia de obesidad y abandono del tratamiento
- **Inicio de tratamiento en personas con falla cardiaca:** Reducción del peso corporal, aumento de peso u ocurrencia de obesidad, abandono del tratamiento e infecciones genitales y/o urinarias.
- **Inicio de tratamiento en personas con enfermedad coronaria:** Reducción de peso corporal, aumento de peso u ocurrencia de obesidad y abandono del tratamiento.
- **Inicio de tratamiento en personas con complicaciones renales:** Reducción del peso corporal, mejoría en la calidad de vida, aumento de peso u ocurrencia de obesidad, abandono del tratamiento e Infecciones genitales y/o urinarias.
- **Inicio de tratamiento en personas mayores de 65 años:** Reducción de peso corporal, muerte por cualquier causa, aumento de peso u ocurrencia de obesidad, abandono del tratamiento y riesgo de caídas y fracturas.
- **Inicio de tratamiento en personas con obesidad:** Muerte por cualquier causa y abandono del tratamiento.

#### 4.2.1.3. Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (22). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane y LILACS. Se complementaron las búsquedas con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- Se accedió a Embase a través de [www.embase.com](http://www.embase.com).
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).
- Se accedió a LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>



#### 4.2.1.4. Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio (23). En el anexo D se presentan los términos y las estrategias de búsquedas empleadas.

#### 4.2.2. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan, donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes; los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por dos revisores. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (24).

#### 4.2.3. Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente, por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado tras la extracción piloto realizada en uno de los artículos. Se realizó un consenso entre investigadores en caso de diferencias.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación



- Tipo de estudio
- Población
- Intervención (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Comparador (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Desenlaces críticos (tiempo de seguimiento según aplique)
- Número de pacientes en el brazo de intervención
- Número de pacientes en el brazo de comparación
- Número de eventos en el brazo de intervención
- Número de eventos en el brazo de comparación
- Resultado de la estimación del efecto (RR, HR, OR, DR, DM, DME, etc.)
- Intervalo de confianza de la medida de estimación del efecto

#### 4.2.4. Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane (25). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente, y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor.

#### 4.2.5. Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, el cual tienen en cuenta los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación (ver contenido de cada dominio en el glosario); dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (26,27). En el anexo O se detallan los resultados de la evaluación de los perfiles de evidencia Grade.

#### 4.2.6. Síntesis de la evidencia

Para realizar la síntesis de la evidencia, se presenta en primer lugar el número de estudios identificados y de intervenciones evaluadas en los mismos. Luego se indica por medio de tablas de resumen los resultados de efectividad y seguridad para cada una de las comparaciones y desenlaces evaluados y reportados por los autores.

### 4.3. Resultados

#### 4.3.1. Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

En el proceso de búsqueda de RSL en bases de datos electrónicas se identificaron inicialmente 3123 registros. Posteriormente, se hizo un proceso de remoción de registros duplicados, con lo que la cantidad de referencias se redujo a 1965. Los registros resultantes fueron sometidos a un proceso de tamizaje por título y resumen en su totalidad. De estos,



se excluyeron 1760 registros por no cumplir con criterios de legibilidad. Luego de esta fase, se procedió a examinar el texto completo de 205 estudios, de los cuales se excluyeron 156 por no cumplir criterios de elegibilidad como son: población incorrecta (no pertenecía a alguno de los subgrupos priorizados y/o la información no estaba desagregada por la población de interés), tratamiento no farmacológico o que no hace parte del grupo de insulinas o antidiabéticos orales con registro INVIMA, reporte de desenlaces no priorizados, publicaciones que no correspondían a una RSL sino a otro tipo de revisión o diseño. Se excluyeron otros 21 estudios adicionales por su valoración de riesgo de sesgo (anexo G). Como resultado, se incluyó un total de 28 RSL que la capacidad de responder a las preguntas del posicionamiento terapéutico. No se desarrollan metaanálisis dado que se considera inapropiado la combinación de resultados estadísticos, teniendo en cuenta la heterogeneidad identificada de participantes, intervenciones y/o desenlaces medidos. En el anexo E se presenta el diagrama de flujo PRISMA y en el anexo F se muestra la lista de RSL incluidos y de los estudios excluidos junto con las razones de exclusión.

#### **4.3.2. Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos**

Se realizó la evaluación de riesgo de sesgo a 49 RSL que cumplían inicialmente con criterios de elegibilidad, posterior a su lectura en texto completo. Para estas revisiones sistemáticas de literatura, se aplicó la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane (RoBIS). El resultado consolidado de las evaluaciones de riesgo de sesgo de los estudios incluidos es presentado en el anexo G.

#### **4.3.3. Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad**

##### **4.3.3.1. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos**

Con relación a la efectividad de los diferentes grupos terapéuticos en adultos menores de 65 años con diabetes mellitus tipo 2 sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos, se identificaron un total de 13 estudios (1–13): 8 con resultados para control glicémico, 5 estudios para complicaciones microvasculares, 4 estudios para comparaciones macrovasculares, 0 relacionados con la mejora de la calidad de vida y 3 para muerte por cualquier causa.

##### **4.3.3.1.1. Resultados de efectividad para control glicémico**

###### **Comparación: Insulina basal más metformina Vs metformina en monoterapia**

Zheng et al. (2022) (8) publicaron una RSL con metaanálisis en red donde evaluaron la eficacia y seguridad de ocho clases de fármacos antihiperlipemiantes en pacientes con DM tipo 2 que fallaron al manejo con metformina y tenían una HbA1c basal entre 7 y 10%.



Los autores evaluaron el control metabólico de la insulina basal más metformina, comparado con metformina en monoterapia, donde se obtuvo una reducción significativa de la HbA1c de 0.86% desde la basal (IC95% -1,1 a -0,61).

En la RSL con metaanálisis de Gu et al. (2022) (11), se evaluó la eficacia en el control metabólico de las insulinas basales adicionadas a la metformina en pacientes con DM tipo 2, comparado con metformina en monoterapia, demostrando una reducción significativa en la HbA1c de 1,12% (IC95% -1,42 a -0,82) y la glicemia en ayunas de 1,58 mmol/L (IC95% -1,94 a -1,22), con respecto al valor basal.

En los estudios seleccionados, no se encontraron estudios que evaluaran resultados de control metabólico para insulinas de corta acción.

### **Comparación: Biguanidas Vs Placebo**

En una RSL con metaanálisis, publicada por Gu et al. (2022) (12), evaluaron y compararon la eficacia y seguridad de medicamentos antihiperlipemiantes como monoterapia en pacientes con DM tipo 2, que tenían contraindicaciones o no tolerancia a la metformina. Al evaluar la metformina como monoterapia, comparado contra placebo, los autores encontraron que reducían la HbA1c en 0,96% (IC95% -1,16 a -0,76, valor  $p < 0,001$ , muy alta heterogeneidad I<sup>2</sup> 95,6%) y la glicemia en ayunas en 1,65 (IC95%: -2,02 a -1,27, valor  $p < 0,001$ ; muy alta heterogeneidad I<sup>2</sup> 96,5%).

Al comparar con inhibidores de DPP-4, la metformina presentó una reducción significativa en la reducción de HbA1c (DM -0,33%; IC95% -0,54 a -0,12) y la glicemia en ayunas (DM -0,71; IC95% -1,1 a 0,32), con respecto al valor basal. Adicionalmente, no se presentaron diferencias en la reducción de HbA1c y glicemia en ayunas con respecto al valor basal cuando se comparó con inhibidores de SGLT-2 y análogos del receptor de GLP-1.

### **Comparación: Sulfonilureas Vs Metformina / Placebo**

En el estudio Zheng et al. (2022) (8), la clase terapéutica de sulfonilureas más metformina, comparado con la metformina en monoterapia, resultó en una reducción significativa de la HbA1c de 0,68 desde la basal (IC95% -0,78 a -0,57).

En el estudio de Gu et al. (2022) (12), al comparar contra placebo la clase terapéutica de sulfonilureas (Gliclazida, glipizida y glimepirida) en monoterapia, se evidenció una reducción significativa tanto en la HbA1c (DM -1,39%; IC95% -1,63 a -1,16) como en la glicemia en ayunas (DM -2,7 mmol/L; IC95% -3,18 a -2,23), con respecto al valor basal. De forma consistente, comparado contra placebo, se observó una reducción significativa en la HbA1c desde la basal en el tratamiento con glimepirida (DM -1,36%; IC95%: -1,57 a -1,16%) y gliclazida (DM -1,4%; IC95%: -2,7 a -0,1%).



Otra RSL de los mismos autores (11), las sulfonilureas en conjunto con metformina comparado contra metformina sola presentaron una reducción significativa en la HbA1c (DM -1,16%; IC95% -1,43 a -0,9; heterogeneidad muy alta I<sup>2</sup> 88,3%) y en la glicemia en ayunas (DM -1,32 mmol/L; IC95% -1,66 a -0,98; heterogeneidad muy alta I<sup>2</sup> 91%), con respecto al valor basal. Las reducciones en HbA1c desde la línea base fue significativa para la glimepirida (DM -1,14%; IC95%: -1,55 a -0,74) y gliclazida (DM -1,7%; IC95%: -2,72 a -0,68%).

Dentro de los estudios seleccionados, no se encontraron estudios específicos para glibenclamida que evaluaran control metabólico.

### **Comparación: Inhibidores de DPP-4 Vs Tratamiento Convencional / Placebo**

Soto-Chávez et al. (2022) (7) realizaron una RSL donde compararon inhibidores de DPP-4 (Linagliptina, Saxagliptina y Sitagliptina) con terapia estándar de insulina, bien sea basal-bolo o basal-plus, donde no se observaron diferencias en la media de la glucosa sanguínea (DM 5,25; IC95% -0,60 a 11,11; I<sup>2</sup>= 0%).

En la RSL con metaanálisis en red de Zheng et al. (2022) (8) compararon la clase terapéutica de inhibidores de DPP-4 más metformina contra la monoterapia con metformina, del cual se observó una la reducción significativa de la HbA1c de 0,58 desde la basal (IC95% -0,66 a -0,49).

En el estudio de Gu et al. (2022) (12), al comparar contra placebo la clase terapéutica de inhibidores de DPP-4 (Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina) en monoterapia, se evidenció una reducción significativa tanto en la HbA1c (DM -0,63%; IC95% -0,68 a -0,58) como en la glicemia en ayunas (DM -0,94 mmol/L; IC95% -1,03 a -0,85), con respecto al valor basal. De forma consistente, comparado contra placebo, se observó una reducción significativa en la HbA1c desde la basal en el tratamiento con sitagliptina (DM -0,73%; IC95%: -0,82 a -0,65%), saxagliptina (DM -0,52%; IC95%: -0,61 a -0,44%), vildagliptina (DM -0,48%; IC95%: -0,57 a -0,38%) y linagliptina (DM -0,68%; IC95%: -0,79 a -0,58%).

Los mismos autores evaluaron en otra RSL el efecto de los inhibidores de DPP-4 como segunda línea sobre el control metabólico (11), en la cual evidenció que en esta clase terapéutica en conjunto con metformina, al ser comparado contra metformina en monoterapia, presentaron una reducción significativa en la HbA1c (DM -0,99%; IC95% -1,09 a -0,89; heterogeneidad muy alta I<sup>2</sup> 80,5%) y en la glicemia en ayunas (DM -1,1 mmol/L; IC95% -1,2 a -1; heterogeneidad alta I<sup>2</sup> 73,1%), con respecto al valor basal. De forma consistente, las reducciones en HbA1c desde la línea base fueron significativas para la sitagliptina (DM -1,08%; IC95%: -1,24 a -0,93%), saxagliptina (DM -0,8%; IC95%: -0,96



a -0,63%), vildagliptina (DM -0,76%; IC95%: -0,89 a -0,63%) y linagliptina (DM -0,9%; IC95%: -1,17 a -0,63%).

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados relacionados con control metabólico para las moléculas gemigliptina y evogliptina.

### **Comparación: Inhibidores de SGLT-2 Vs monoterapia con metformina / placebo**

Zheng et al. (2021) (8) compararon la clase terapéutica de inhibidores de SGLT-2 más metformina contra la monoterapia con metformina, del cual se observó una la reducción significativa de la HbA1c de 0,65 desde la basal (IC95% -0,76 a -0,53).

Una revisión sistemática con metaanálisis de 6 ensayos clínicos aleatorizados, publicada por De Buitléir et al (2021) (10), encontraron que, en comparación con el placebo, el tratamiento con un inhibidor del SGLT-2, como complemento del tratamiento con metformina e inhibidores de DPP-4, se asoció con una reducción significativa del nivel de HbA1c (DM -0,7%, IC95% -0,9 a -0,6; valor  $p < 0,00001$ ) y en el nivel de glucosa plasmática en ayunas (DM -1,70 mmol/l; IC95% -1,91 a -1,49; valor  $p < 0,00001$ ).

En el estudio de Gu et al. (2022) (12), al comparar contra placebo la clase terapéutica de inhibidores de SGLT-2 (dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina) en monoterapia como primera línea, se evidenció una reducción significativa tanto en la HbA1c (DM -0,8%; IC95% -0,87 a -0,72) como en la glicemia en ayunas (DM -1,58 mmol/L; IC95% -1,81 a -1,36), con respecto al valor basal. De forma consistente, comparado contra placebo, se observó una reducción significativa en la HbA1c desde la basal en el tratamiento con dapagliflozina (DM -0,68%; IC95%: -0,77 a -0,59%) y empagliflozina (DM -0,79%; IC95%: -0,86 a -0,72%).

Al evaluar el efecto de los inhibidores de SGLT-2 adicionado a la metformina como segunda línea sobre el control metabólico (11), comparado contra metformina en monoterapia, esta clase terapéutica presentó una reducción significativa en la HbA1c (DM -1,07%; IC95% -1,43 a -0,71; heterogeneidad muy alta I<sup>2</sup> 86,6%) y en la glicemia en ayunas (DM -0,87 mmol/L; IC95% -1,11 a -0,62; heterogeneidad moderada I<sup>2</sup> 34,1%), con respecto al valor basal. De forma consistente, las reducciones en HbA1c desde la línea base fueron significativas para la dapagliflozina (DM -1,02%; IC95%: -1,45 a -0,59%) y empagliflozina (DM -1,28%; IC95%: -1,83 a -0,73%).

### **Comparación: Análogos del receptor GLP-1**

La RSL de Patoulías et al. (2023) (5) tuvo como objetivo evaluar el efecto de la semaglutida en comparación con otros análogos de GLP-1 sobre el control glicémico.





En la comparación entre semaglutida y exenatida (ambos de administración subcutánea), se encontró que semaglutida se asoció con una reducción de los niveles de HbA1c (DM -0,62; IC95% -0,80 a -0,44) y de glicemia (DM -0,84; IC95% -1,21 a -0,47), además, semaglutida mostró probabilidades significativamente mayores de alcanzar el objetivo de HbA1c <7% y <6,5% (DM 3,05; IC95% 2,29 a 4,07 y DM 3,15; IC95% 2,32 a 4,28).

La comparación entre semaglutida y liraglutida (de administración subcutánea) mostró que semaglutida estaba asociada con reducciones en los niveles de HbA1c (DM -0,50; IC95% -0,88 a -0,12;  $I^2= 90\%$ ), similar a lo obtenido en la comparación de los mismos medicamentos, pero de administración oral, al reducir los niveles de glucosa en sangre (DM -0,83; IC95% -1,64 a -0,01;  $I^2= 92\%$ ); sin embargo, no hubo diferencias en las probabilidades de alcanzar el objetivo de HbA1c <7% y <6,5% (DM 2,43; IC95% 0,67 a 8,79;  $I^2= 96\%$  y DM 2,54; IC95% 0,99 a 6,53;  $I^2= 93\%$ , respectivamente).

En la comparación de semaglutida con dulaglutida (subcutáneas), se observó un efecto a favor de la semaglutida para la reducción en los niveles de HbA1c (DM -0,26; IC95% -0,54 a -0,02;  $I^2= 0\%$ ). Se realizó otra comparación entre estos medicamentos, pero con semaglutida de administración oral, encontrando que esta mejoraba los niveles de glicemia (DM -0,25; IC95% -0,58 a -0,07;  $I^2= 64\%$ ) y que aumentaba la probabilidad de alcanzar la meta de HbA1c <7% y <6,5% (DM 1,74; IC95% 1,33 a 2,27;  $I^2= 27\%$  y DM 1,72; IC95% 1,17 a 2,52;  $I^2= 65\%$ , respectivamente).

Por último, se comparó entre semaglutida oral con los otros medicamentos del grupo (exenatida, liraglutida y dulaglutida), encontrando un efecto positivo de semaglutida oral en el control de los niveles de HbA1c (DM -0,44; IC95% -0,63 a -0,25;  $I^2= 63\%$ ) y de glucosa en sangre (DM -0,48; IC95% -0,80 a -0,15;  $I^2= 82\%$ ), además de aumentar las probabilidades de alcanzar la meta de HbA1c <7% y <6,5% (DM 2,10; IC95% 1,40 a 3,14;  $I^2= 87\%$  y DM 2,16; IC95% 1,52 a 3,07;  $I^2= 83\%$ , respectivamente).

Otra RSL, realizada por Soto-Chávez et al. (2022) (7) realizaron una RSL donde compararon análogos de GLP-1 (Dulaglutida, Exenatida, Liraglutida) con terapia estándar de insulina, bien sea basal-bolo o basal-plus, donde no se observaron diferencias en la media de la glucosa sanguínea (DM -16,12; IC95% -39,91 a 7,66;  $I^2= 93\%$ ).

En la RSL con metaanálisis en red de Zheng et al. (2022) (8), compararon la clase terapéutica de inhibidores de SGLT-2 más metformina contra la monoterapia con metformina, del cual se observó una la reducción significativa de la HbA1c de 0,85 desde la basal (IC95% -0,98 a -0,72).

Una RSL con metaanálisis en red de Alhindi et al. (2022) (9) que incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados con semaglutida oral y subcutáneo, evaluó el control glicémico en adultos con DM tipo 2 comparado con placebo y otros análogos de GLP-1, con al menos 26 semanas



de seguimiento. Los autores encontraron que la semaglutida oral 14 mg/día redujo significativamente la HbA1c comparado contra placebo (DM -1,3%; IC95% -1,44 a -1,16; valor  $p < 0,05$ ) y otros análogos de GLP-1 que incluyen liraglutida 1,2 mg, exenatida ER 2,0 mg y dulaglutida 1,5 mg (DM -0,32%; IC95% -0,49 a -0,15; valor  $p < 0,05$ ). Por otro lado, al comparar semaglutida oral contra semaglutida subcutánea, también presentó una reducción significativa en la HbA1c (DM -0,26%; IC95% -0,44 a -0,07; valor  $p < 0,05$ ).

Una RSL con metaanálisis en red publicada por Jiang et al. (2021) (13), que evaluó diferentes regímenes de análogos de GLP-1, encontró que los regímenes con liraglutida 0,6-1,8 mg/sem, exenatida 5-10  $\mu\text{g c}/12\text{h}$  y 2 mg/sem, y dulaglutida 0,25-0,75 mg/sem reducían significativamente la HbA1c luego de 24-30 semanas de seguimiento, en comparación con placebo. Las dosis más efectivas de cada molécula fueron liraglutida 1,8 mg/sem (DM -1,19%; IC95%: -1,40 a -0,97), dulaglutida 1,5 mg/sem (DM -1,09%; IC95%: -1,41 a -0,77%) y exenatida 2 mg/sem (DM -0,97%; IC95%: -1,31 a -0,63%). Por otro lado, al comparar contra placebo, la reducción de glicemia en ayunas fue estadísticamente significativa en todas las dosis de las moléculas, incluyendo liraglutida 1,8 mg (DM -1,83; IC95%: -2,08 a -1,58), dulaglutida 1,5 mg (DM -1,58; IC95%: -2,21 a -1,42) y exenatida 2 mg/sem (DM -1,2; IC95%: -1,61 a -0,79). Finalmente, en cuanto a la reducción de glicemia 2 horas post-prandial, comparado contra placebo, la reducción también fue significativa en las dosis de exenatida 2 mg/sem (DM -1,5; IC95%: -2,78 a -0,22) y liraglutida 1,8 mg/sem (DM -1,87; IC95%: -3,35 a -0,39).

En el estudio de Gu et al. (2022) (12), al comparar contra placebo la clase terapéutica de análogos de GLP-1 (liraglutida, exenatida y lixisenatida) en monoterapia, se evidenció una reducción significativa tanto en la HbA1c (DM -0,99%; IC95% -1,2a -0,78%) como en la glicemia en ayunas (DM -1,64 mmol/L; IC95% -2 a -1,28), con respecto al valor basal. De forma consistente, al comparar contra placebo, se observó una reducción significativa en la HbA1c desde la basal en el tratamiento con exenatida 2 veces/día (DM -0,64%; IC95%: -0,82 a -0,47%) y liraglutida (DM -1,17%; IC95%: -1,47 a -0,87%).

Al evaluar el efecto de los análogos de GLP-1 adicionado a la metformina como segunda línea sobre el control metabólico (11), comparado contra metformina en monoterapia, esta clase terapéutica presentó una reducción significativa en la HbA1c (DM -1,14%; IC95% -1,28 a -1,01; heterogeneidad alta  $I^2$  71%) y en la glicemia en ayunas (DM -1,33 mmol/L; IC95% -1,53 a -1,14; heterogeneidad muy alta  $I^2$  82%), con respecto al valor basal. De forma consistente, las reducciones en HbA1c desde la línea base fueron significativas para la exenatida (DM -0,74%; IC95%: -0,94 a -0,55%) y liraglutida (DM -1,21%; IC95%: -1,36 a -1,06%).

#### 4.3.3.1.2. Resultados de efectividad para complicaciones microvasculares

##### Comparación: Insulinas



En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados de complicaciones microvasculares (nefropatía diabética, neuropatía diabética o retinopatía diabética) relacionados con el uso de insulinas de corta, mediana y larga acción.

### **Comparación: Biguanidas Vs Placebo**

En la RSL con metaanálisis de Gu et al. (2022) (12), los estudios que usaron metformina en monoterapia, comparado contra el grupo placebo, no se relacionó con la reducción en la ocurrencia de nefropatía diabética (RR 0,98; IC95% 0,1 a 9,3).

### **Comparación: Sulfonilureas Vs otros antidiabéticos**

En cuanto a nefropatía diabética, la RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de Gliclazida frente a otros antidiabéticos, encontrando que el uso de este medicamento puede disminuir la probabilidad de ocurrencia de un resultado renal compuesto (RR 0,79; IC95% 0,67-0,93), la macroalbuminuria (RR 0,70; IC95% 0,58-0,85), la microalbuminuria (RR 0,92; IC95% 0,86-0,98) y de la progresión de albuminuria (RR 0,92; IC95% 0,86-0,98).

En los estudios seleccionados, no se identificaron resultados sobre complicaciones microvasculares relacionados con el uso de glibenclamida o glimepirida.

### **Comparación: Inhibidores de DPP-4 Vs tratamiento convencional, placebo u otro antidiabético**

Respecto a la probabilidad de ocurrencia de macroalbuminuria, la RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de inhibidores de DPP-4 (Linagliptina, Alogliptina, Saxagliptina y Sitagliptina) frente a la atención estándar, placebo u otro antidiabético, encontrando que el uso de estos medicamentos puede disminuir su ocurrencia (RR 0,75; IC95% 0,63-0,89).

En la RSL con metaanálisis de Gu et al. (2022) (12), los estudios que usaron inhibidores de DPP-4 (saxagliptina y alogliptina) en monoterapia, comparado contra el grupo placebo, no se relacionó con la aparición de nefropatía diabética (RR 0,98; IC95% 0,14 a 6,94). Por su parte, la saxagliptina en monoterapia tampoco se relacionó con la reducción de la incidencia de nefropatía diabética (RR 0,33; IC95% 0,01 a 8,15).

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados de complicaciones microvasculares (nefropatía diabética, neuropatía diabética o retinopatía diabética) relacionados con el uso de las moléculas vildagliptina, gemigliptina y evogliptina.

### **Comparación: Inhibidores de SGLT-2 Vs placebo o tratamiento convencional**

En lo que tiene que ver con neuropatía diabética, la RSL realizada por Nani et al. (2023) (3) comparó el uso de SGLT-2 con la administración de placebo o de atención estándar,



evaluando la polineuropatía simétrica, encontrando que estos medicamentos parecen no interferir con la aparición de este desenlace, ya sea al evaluar el grupo general de SGLT-2 que incluye Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina, Ertugliflozina (RR 1,17; IC95% 0,82-1,65;  $I^2= 30\%$ ), al evaluar el efecto sólo con Dapagliflozina (RR 0,64; IC95% 0,25-1,66;  $I^2= 0\%$ ) o sólo con Empagliflozina (RR 2,95; IC95% 0,12-71,01;  $I^2= 63\%$ ). Por otro lado, la RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de inhibidores de SGLT-2 (Canagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina, Sotagliflozina y Ertugliflozina) frente a placebo u otro antidiabético, encontrando que el uso de estos medicamentos puede disminuir la probabilidad de ocurrencia de un resultado renal compuesto consistente en duplicación de la creatinina sérica, disminución de eGFR e insuficiencia renal aguda (RR 0,64; IC95% 0,57-0,72).

En la RSL con metaanálisis de Gu et al. (2022) (12), los estudios que usaron inhibidores de SGLT-2 (dapagliflozina y empagliflozina) en monoterapia, comparado contra el grupo placebo, no se relacionó con la reducción de la ocurrencia de nefropatía diabética (RR 1,53; IC95% 0,56 a 4,18). Por su parte, no se observó reducción de la incidencia de nefropatía diabética en los grupos de empagliflozina (RR 3,95; IC95% 0,44 a 35,38) y dapagliflozina (RR 1,19; IC95% 0,38 a 3,68).

### **Comparación: Análogos del receptor GLP-1**

Respecto a nefropatía diabética, Li et al. (2022) (1) realizó una RSL donde comparó los análogos del receptor GLP-1 (Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida, Lixisenatida, Efpeglenatida y Exenatida) frente a placebo o insulina glargina, encontrando que este grupo de medicamentos pueden reducir el riesgo de resultado renal compuesto (macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica o disminución del eGFR, terapia de reemplazo renal o muerte por enfermedad renal) en pacientes con diabetes tipo 2 en un 17% (RR 0,81; IC95% 0,62-1,06;  $I^2= 0\%$ ).

En el análisis por subgrupos, encontraron que los agonistas del receptor de GLP-1 basados en exendina-4 (lixisenatida, exenatida y efpeglenatida) y los análogos de GLP-1 humano (liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida) también mostraron beneficios en la función renal (RR 0,82; IC95% 0,75-0,89;  $I^2= 64\%$  y RR 0,84; IC95% 0,78-0,90;  $I^2= 41\%$ , respectivamente). En cuanto a la incidencia de enfermedad renal terminal, los agonistas del receptor GLP-1 parecen no tener efecto (RR 0,83; IC95% 0,79-0,88;  $I^2= 45\%$ ). Adicionalmente, la RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de análogos del receptor GLP-1 (Efpeglenatida, Lixisenatida, Exenatida, Albiglutida, Liraglutida, Semaglutida y Dulaglutida) frente a placebo o insulina glargina, encontrando que el uso de estos medicamentos puede disminuir la ocurrencia del resultado renal compuesto (RR 0,78; IC95% 0,68-0,90).



Otra RSL, realizada por Patoulias et al. (2023) (5) tuvo como objetivo evaluar el efecto de la semaglutida en comparación con otros GLP-1 sobre la retinopatía diabética. La comparación entre semaglutida y liraglutida (de administración oral), con dulaglutida subcutánea y en general con los medicamentos del grupo (exenatida, liraglutida y dulaglutida), mostró que no hubo diferencias en la ocurrencia de retinopatía diabética entre estas comparaciones (OR 1,48; IC95% 0,42-5,28;  $I^2= 37\%$ ; OR 1,22; IC95% 0,46-3,26;  $I^2= 0\%$  y OR 1,36; IC95% 0,68-2,75;  $I^2= 0\%$ , respectivamente).

En la RSL con metaanálisis de Gu et al. (2022) (12), los estudios que usaron análogos de GLP-1 (exenatida y liraglutida) en monoterapia, comparado contra el grupo placebo, no se relacionó con la reducción de la ocurrencia de nefropatía diabética (RR 0,8; IC95% 0,05 a 12,41). Por su parte, individualmente tampoco se observó reducción de la incidencia de nefropatía diabética en los grupos de exenatida (RR 0,86; IC95% 0,02 a 40,01) y liraglutida (RR 0,75; IC95% 0,02 a 37,38).

#### 4.3.3.1.3. Resultados de efectividad para complicaciones macrovasculares

##### **Comparación: Insulinas**

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados de complicaciones macrovasculares (MACE, muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal o insuficiencia cardiaca) relacionados con el uso de insulinas de corta, mediana y larga acción.

##### **Comparación: Biguanidas Vs otros antidiabéticos, dieta, placebo o estilo de vida**

En cuanto a MACE, Monami et al. (2022) (2) realizó una RSL donde comparó el uso de Metformina frente a otros antidiabéticos, encontrando resultados favorables para Metformina (RR 0,52; IC95% 0,37-0,73;  $I^2= 0\%$ ).

Respecto a la ocurrencia de ACV no fatal, la RSL de Paridari et al. (2023) (4) comparó la administración de Metformina como monoterapia frente a ningún tratamiento, otros antidiabéticos, dieta, placebo o estilo de vida. Se reportó que cuando la Metformina se administra como monoterapia, se reduce el riesgo de ACV en un 34% (RR 0,67; IC95% 0,57-0,78;  $I^2= 97,7\%$ ). También, se comparó el uso de Metformina combinada con tiazolidinedionas y/o sulfonilurea y vildagliptina frente al uso de tiazolidinedionas y/o sulfonilurea y vildagliptina, encontrando que la adición de Metformina no disminuyó el riesgo de ACV (RR 0,82; IC95% 0,64-1,05;  $I^2= 72,5\%$ ).

En la RSL con metaanálisis de Gu et al. (2022) (12), se incluyeron estudios que evaluaron la metformina en monoterapia comparada contra placebo, de los cuales no se encontró relación entre la metformina con la reducción de infarto de miocardio (RR 0,98; IC95% 0,1



a 9,3), accidente cerebrovascular (RR 0,98; IC95% 0,1 a 9,3) o insuficiencia cardiaca (RR 0,98; IC95% 0,1 a 9,3).

### **Comparación: Sulfonilureas Vs monoterapia con metformina o Placebo**

En la RSL con metaanálisis en red de Zheng et al. (2022) (8) compararon la clase terapéutica con sulfonilureas más metformina contra la monoterapia con metformina, del cual no se observaron diferencias significativas en la muerte cardiovascular (OR 0,89; IC95% 0,2 a 4,47) e insuficiencia cardiaca (OR 1,14; IC95% 0,34 a 3,06) entre ambos grupos.

Gu et al. (2022) (12), evaluaron uso de glimepirida en monoterapia comparada contra placebo en pacientes que contraindicaban o no toleraban la metformina, sin encontrar relación entre la glimepirida con la reducción de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio (RR 1,41; IC95% 0,06 a 33,26) o accidente cerebrovascular (RR 0,16; IC95% 0,01 a 3,7).

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados individuales sobre las complicaciones macrovasculares con el uso de glibenclamida o gliclazida.

### **Comparación: Inhibidores de DPP-4 Vs Tratamiento Convencional, Placebo u Otro Antidiabético**

Respecto a la probabilidad de ocurrencia de ACV no fatal, la RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de inhibidores de DPP-4 (Linagliptina, Alogliptina, Saxagliptina y Sitagliptina) frente a la atención estándar, placebo u otro antidiabético, encontrando que el uso de estos medicamentos puede disminuir su ocurrencia (RR 0,91; IC95% 0,86-0,96).

Zheng et al. (2022) (8) encontraron que, comparado con metformina en monoterapia, las sulfonilureas más metformina no presentaron diferencias en la presentación de muerte cardiovascular (OR 0,66; IC95% 0,27 a 1,72) e insuficiencia cardiaca (OR 0,74; IC95% 0,24 a 2,55) entre ambos grupos.

Gu et al. (2022) (12), evaluaron uso de inhibidores de DPP-4 en monoterapia comparada contra placebo en pacientes que contraindicaban o no toleraban la metformina, sin encontrar relación entre esta clase terapéutica con la reducción de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio (RR 0,47; IC95% 0,19 a 1,16), accidente cerebrovascular (RR 0,99; IC95% 0,14 a 7) o insuficiencia cardiaca (RR 1; IC95% 0,14 a 7,05). De forma individual, no se evidenció una reducción de infarto de miocardio para las moléculas: sitagliptina (RR 0,56; IC95% 0,09 a 3,53), saxagliptina (RR 0,33; IC95% 0,08 a 1,3) o linagliptina (RR 0,95; IC95% 0,21 a 4,25).



En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados de complicaciones macrovasculares (MACE, muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal o insuficiencia cardiaca) relacionados con el uso de las moléculas vildagliptina, gemigliptina y evogliptina.

### **Comparación: Inhibidores de SGLT-2 Vs Placebo u otro Antidiabético**

Frente a la ocurrencia de MACE, la RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de inhibidores de SGLT-2 (Canaglifozina, Dapaglifozina, Empaglifozina, Sotaglifozina y Ertuglifozina) frente a placebo u otro antidiabético, encontrando que el uso de estos medicamentos puede disminuir su ocurrencia (RR 0,90; IC95% 0,84-0,97).

En cuanto a hospitalización por falla cardiaca, la RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de inhibidores de SGLT-2 (Canaglifozina, Dapaglifozina, Empaglifozina, Sotaglifozina y Ertuglifozina) frente a placebo u otro antidiabético, encontrando que el uso de estos medicamentos puede disminuir la hospitalización por esta causa (RR 0,71; IC95% 0,66-0,76).

Zheng et al. (2022) (8) encontraron que, comparado con metformina en monoterapia, los inhibidores de SGLT-2 más metformina no presentaron diferencias en la presentación de muerte cardiovascular (OR 0,16; IC95% 0,29 a 4,86) e insuficiencia cardiaca (OR 0,99; IC95% 0,18 a 5,16) entre ambos grupos.

Gu et al. (2022) (12), evaluaron uso de inhibidores de SGLT-2 en monoterapia comparada contra placebo en pacientes que contraindicaban o no toleraban la metformina, sin encontrar relación entre esta clase terapéutica con la reducción de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio (RR 0,79; IC95% 0,17 a 3,64), accidente cerebrovascular (RR 0,58; IC95% 0,12 a 2,88) o insuficiencia cardiaca (RR 1; IC95% 0,1 a 9,5). De forma individual, no se encontró relación entre la empaglifozina con la reducción de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio (RR 0,64; IC95% 0,08 a 5,18) o accidente cerebrovascular (RR 0,34; IC95% 0,04 a 3,27).

### **Comparación: Análogos del receptor GLP-1 Vs Placebo o Insulina Glargina**

En lo concerniente a la ocurrencia de MACE, la RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de análogos del receptor GLP-1 (Efpeglenatida, Lixisenatida, Exenatida, Albiglutida, Liraglutida, Semaglutida y Dulaglutida) frente a placebo o insulina glargina, encontrando que el uso de estos medicamentos puede prevenir la ocurrencia de MACE (RR 0,87; IC95% 0,80-0,95).

Respecto al ACV no fatal, la RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de análogos del receptor GLP-1 (Efpeglenatida, Lixisenatida, Exenatida, Albiglutida, Liraglutida,



Semaglutida y Dulaglutida) frente a placebo o insulina glargina, encontrando que el uso de estos medicamentos puede prevenir la ocurrencia de ACV (RR 0,85; IC95% 0,78-0,94).

Zheng et al. (2022) (8) encontraron que, comparado con metformina en monoterapia, los análogos de GLP-1 más metformina no presentaron diferencias en la presentación de muerte cardiovascular (OR 0,51; IC95% 0,12 a 1,87) entre ambos grupos.

Gu et al. (2022) (12), evaluaron uso de análogos de GLP-1 en monoterapia comparada contra placebo en pacientes que contraindicaban o no toleraban la metformina, sin encontrar relación entre esta clase terapéutica con la reducción de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio (RR 0,67; IC95% 0,04 a 10,13), accidente cerebrovascular (RR 0,67; IC95% 0,04 a 10,13) o insuficiencia cardíaca (RR 0,67; IC95% 0,04 a 10,13). De forma individual, la exenatida no se relacionó con reducción en episodios de infarto de miocardio (RR 0,86; IC95% 0,02 a 40,01), accidente cerebrovascular (RR 0,86; IC95% 0,02 a 40,01) o insuficiencia cardíaca (RR 0,86; IC95% 0,02 a 40,01). Finalmente, la liraglutida tampoco fue relacionada con infarto de miocardio (RR 0,51; IC95% 0,01 a 25,66), accidente cerebrovascular (RR 0,51; IC95% 0,01 a 25,66) o insuficiencia cardíaca (RR 0,51; IC95% 0,01 a 25,66).

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados específicos de complicaciones macrovasculares (MACE, muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal o insuficiencia cardíaca) relacionados con el uso de las moléculas dulaglutida o semaglutida.

#### **4.3.3.1.4. Resultados de efectividad para mejora en la calidad de vida**

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados relacionados con la calidad de vida en pacientes diabéticos tipo 2 con uso de cualquier tipo de insulino terapia o de otro antihiper glicemiante (biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2 o análogos del receptor de GLP-1).

#### **4.3.3.1.5. Resultados de efectividad sobre muerte por cualquier causa**

##### **Comparación: Insulinas**

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados de muerte por cualquier causa relacionados con el uso de insulinas de corta, mediana y larga acción.

##### **Comparación: Biguanidas Vs Otros Antidiabéticos**

En la RSL de Monami et al. (2), donde comparó el uso de Metformina frente a otros antidiabéticos, sin encontrar asociación con el riesgo de muerte por todas las causas (RR 0,80; IC95% 0,60-1,07; I<sup>2</sup>= 5%), lo cual también ocurre al realizar el análisis por subgrupos de antidiabéticos concernientes a DPP-4, SGLT-2 y sulfonilureas; sin embargo, el análisis





con el subgrupo de antidiabéticos sin incluir sulfonilureas, GLP-1 o SGLT-2), sí se encontró una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas por el uso de Metformina (RR 0,71; IC95% 0,51-0,99;  $I^2= 0\%$ ).

### **Comparación: Sulfonilureas Vs Metformina en Monoterapia**

En la RSL con metaanálisis de Zheng et al. (2022) (8), encontraron que el riesgo de muerte por cualquier causa de las sulfonilureas más metformina, comparado con metformina en monoterapia, no presentó diferencias significativas (1,35; IC95% 0,72 a 2,61).

### **Comparación: Inhibidores de DPP-4 Vs Metformina en Monoterapia**

En la RSL con metaanálisis de Zheng et al. (2022) (8), encontraron que el riesgo de muerte por cualquier causa de las inhibidores de DPP-4 más metformina, comparado con metformina en monoterapia, no presentó diferencias significativas (1,01; IC95% 0,52 a 1,99).

### **Comparación: Inhibidores de SGLT-2 Vs Placebo u Otro Antidiabético**

La RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de inhibidores de SGLT-2 (Canaglifozina, Dapagliflozina, Empaglifozina, Sotaglifozina y Ertuglifozina) frente a placebo u otro antidiabético, encontrando que el uso de estos medicamentos puede disminuir la ocurrencia de muerte por cualquier causa (RR 0,86; IC95% 0,79-0,94).

En la RSL con metaanálisis de Zheng et al. (2022) (8), encontraron que el riesgo de muerte por cualquier causa de las inhibidores de SGLT-2 más metformina, comparado con metformina en monoterapia, no presentó diferencias significativas (1,13; IC95% 0,57 a 2,47).

### **Comparación: Análogos del receptor GLP-1 Vs Placebo o Insulina Glargina**

La RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de análogos del receptor GLP-1 (Efpeglenatida, Lixisenatida, Exenatida, Albiglutida, Liraglutida, Semaglutida y Dulaglutida) frente a placebo o insulina glargina, encontrando que el uso de estos medicamentos puede disminuir la ocurrencia de muertes por cualquier causa (RR 0,89; IC95% 0,83-0,95).

En la RSL con metaanálisis de Zheng et al. (2022) (8), encontraron que el riesgo de muerte por cualquier causa de las análogos de GLP-1 más metformina, comparado con metformina en monoterapia, presentó una tendencia a la reducción pero no fue significativa (0,81; IC95% 0,29 a 2,08).



#### 4.3.3.2. Resultados de seguridad para eventos adversos serios

##### **Comparación: Insulinas Vs Antihiperlipemiantes**

Zheng et al. (2022) (8) publicaron una RSL con metaanálisis en red donde evaluaron la eficacia y seguridad de ocho clases de fármacos antihiperlipemiantes en pacientes con DM tipo 2 que fallaron al manejo con metformina y tenían una HbA1c basal entre 7 y 10%. Los autores encontraron que el riesgo de eventos adversos serios de las insulinas basales más metformina, comparado con metformina en monoterapia, no presentó diferencias en 3 – 12 meses de seguimiento (1,89; IC95% 0,72 a 6,12).

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados de eventos adversos serios relacionados con el uso de insulinas de corta acción, ni tampoco de forma específica por tipo de insulina de mediana y larga acción.

##### **Comparación: Biguanidas**

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados de eventos adversos serios relacionados con el uso de biguanidas.

##### **Comparación: Sulfonilureas Vs Metformina en Monoterapia**

La RSL de Zheng et al. (2022) (8) encontró que, comparado con metformina en monoterapia, las sulfonilureas más metformina no presentaron diferencias en la presentación de eventos adversos serios en 3 a 12 meses de seguimiento (OR 0,91; IC95% 0,67 a 1,21).

##### **Comparación: Inhibidores de DPP-4 Vs Metformina en Monoterapia**

En la RSL de Zheng et al. (2022) (8), se encontró que, comparado con metformina en monoterapia, los inhibidores de DPP-4 más metformina no presentaron diferencias en la presentación de eventos adversos serios en 3 a 12 meses de seguimiento (OR 0,9; IC95% 0,69 a 1,17).

##### **Comparación: Inhibidores de SGLT-2 Vs Metformina en Monoterapia**

En la RSL de Zheng et al. (2022) (8), se encontró que, comparado con metformina en monoterapia, los inhibidores de SGLT-2 más metformina no presentaron diferencias en la presentación de eventos adversos serios en 3 a 12 meses de seguimiento (OR 0,91; IC95% 0,58 a 1,45).

##### **Comparación: Análogos del receptor GLP-1 Vs Metformina en Monoterapia**



En la RSL de Zheng et al. (2022) (8), se encontró que, comparado con metformina en monoterapia, los análogos de GLP-1 más metformina no presentaron diferencias en la presentación de eventos adversos serios en 3 a 12 meses de seguimiento (OR 1,08; IC95% 0,77 a 1,51).

#### **4.3.3.2.1. Resultados de seguridad para hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa**

##### **Comparación: Insulinas Vs Tratamiento Convencional o Metformina en Monoterapia**

La RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de Insulina glargina frente a la atención estándar encontrando que el uso de este medicamento puede aumentar la probabilidad de hipoglicemia (RR 2,27; IC95% 2,16-2,38) y de hipoglicemia grave (RR 3,18; IC95% 2,58-2,92).

La RSL de Zheng et al. (2022) (8) evaluó el riesgo de hipoglicemia severa de las insulinas basales más metformina, comparado con metformina en monoterapia, donde se encontró un aumento significativo en los episodios de hipoglicemia severa a 3 – 12 meses de seguimiento (OR 3,05; IC95% 0,48 a 40,64).

##### **Comparación: Biguanidas**

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados de hipoglicemias severa, confirmada o sintomática relacionadas con el uso de biguanidas.

##### **Comparación: Sulfonilureas Vs Otros Antidiabéticos**

Glibenclamida, Gliclazida, Glimepirida

La RSL de Sim et al. (2021) (6) comparó el uso de Gliclazida frente a otros antidiabéticos, encontrando que el uso de este medicamento puede aumentar la probabilidad de hipoglicemia (RR 1,85; IC95% 1,42-2,42).

La RSL de Zheng et al. (2022) (8) encontró que, comparado con metformina en monoterapia, las sulfonilureas más metformina generaban un aumento significativo de episodios de hipoglicemias severas (OR 5,64; IC95% 2,36 a 13,03).

##### **Comparación: Inhibidores de DPP-4 Vs con Terapia Estándar de Insulina o Metformina en Monoterapia**

Soto-Chávez et al. (2022) (7) realizaron una RSL donde compararon inhibidores de DPP-4 (Linagliptina, Saxagliptina y Sitagliptina) con terapia estándar de insulina, bien sea basal-bolo o basal-plus, encontrando que no hubo asociación de este grupo de medicamentos



con la probabilidad del desarrollo de hipoglicemia frente al comparador de insulina (RR 0,54; IC95% 0,26-1,14;  $I^2= 21\%$ ).

La RSL de Zheng et al. (2022) (8) encontró que, comparado con metformina en monoterapia, los inhibidores de DPP-4 más metformina no obtuvieron diferencias significativas con respecto al riesgo de episodios de hipoglicemias severas (OR 0,91; IC95% 0,41 a 2,27).

### **Comparación: Inhibidores de SGLT-2 Vs Metformina en Monoterapia o Placebo**

En la RSL de Zheng et al. (2022) (8) se encontró que, comparado con metformina en monoterapia, los inhibidores de SGLT-2 más metformina no obtuvieron diferencias significativas con respecto al riesgo de episodios de hipoglicemias severas (OR 0,54; IC95% 0,23 a 1,23).

En la RSL con metaanálisis de De Buitléir et al (2021) (10), encontraron que, en comparación con el placebo, el tratamiento con un inhibidor del SGLT-2, como complemento del tratamiento con metformina e inhibidores de DPP-4, el riesgo de hipoglicemia sintomática fue similar entre ambos grupos de tratamiento (OR 1,36; IC95% 0,61 a 3,04; valor p 0,45). No hubo heterogeneidad estadística entre los estudios para este resultado ( $\tau^2=0,00$ ,  $\chi^2=4,62$ ,  $I^2=0\%$ ; valor p 0,46).

### **Comparación: Análogos del receptor GLP-1 Vs con Terapia Estándar de Insulina u Otros Antihiperlicemiantes**

Soto-Chávez et al. (2022) (7) realizaron una RSL donde compararon análogos de GLP-1 (Dulaglutida, Exenatida, Liraglutida) con terapia estándar de insulina, bien sea basal-bolo o basal-plus, encontrando que este grupo de medicamentos disminuían la probabilidad del desarrollo de hipoglicemia frente al comparador de insulina (RR 0,31; IC95% 0,14-0,70;  $I^2= 0\%$ ).

En la RSL de Zheng et al. (2022) (8) se encontró que, comparado con metformina en monoterapia, los análogos de GLP-1 más metformina no obtuvieron diferencias significativas con respecto al riesgo de episodios de hipoglicemias severas (OR 0,96; IC95% 0,29 a 3,08).

La RSL con metaanálisis en red publicada por Jiang et al. (2021) (13), que evaluó diferentes regímenes de análogos de GLP-1, encontró que los regímenes con liraglutida 0,6-1,8 mg/sem, exenatida 5-10  $\mu\text{g}$  c/12h y 2 mg/sem, y dulaglutida 0,25-0,75 mg/sem, no demostró diferencias en el riesgo de hipoglicemias severas, en comparación con placebo, luego de 20 semanas de seguimiento. En las dosis máximas de cada molécula se mantuvo libre de riesgo de hipoglicemia severa, siendo esto para liraglutida 1,8 mg/sem (OR 0,83; IC95%:



0,33 a 2,12), dulaglutida 1,5 mg/sem (OR 0,46%; IC95%: 0,05 a 4,22) y exenatida 2 mg/sem (OR 0,9; IC95%: 0,14 a 5,65).

#### 4.3.3.2. Resultados de seguridad referente al abandono del tratamiento

En los estudios seleccionados, no se encontraron resultados relacionados con la ocurrencia de obesidad en pacientes diabéticos tipo 2 con uso de cualquier tipo de insulino terapia (corta, media o larga acción) o de otro antihiper glicemiante (biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de DPP-4 o inhibidores de SGLT-2).

#### Comparación: Análogos del receptor GLP-1

La RSL realizada por Patoulías et al. (2023) (5) tuvo como objetivo evaluar el efecto de la semaglutida en comparación con otros GLP-1 sobre el abandono del tratamiento por eventos adversos. Se encontró que la comparación entre semaglutida con exenaglutida (OR 1,35; IC95% 0,81-2,23) y liraglutida de administración oral (OR 1,46; IC95% 0,98-2,18;  $I^2= 0\%$ ) no mostró diferencias en este desenlace; sin embargo, en la comparación con dulaglutida subcutánea (OR 1,61; IC95% 1,05-2,47;  $I^2= 0\%$ ) y en general con los medicamentos del grupo (exenatida, liraglutida y dulaglutida) (OR 1,48; IC95% 1,15-1,91;  $I^2= 0\%$ ) mostró probabilidades significativamente mayores de interrupción del tratamiento, principalmente debido a eventos adversos gastrointestinales.

#### 4.3.3.3. Inicio de tratamiento en personas con falla cardiaca

Se identificaron un total de 7 estudios en pacientes con falla cardiaca (14–20), dentro de los cuales todos analizaban medicamentos Inhibidores de SGLT2 y solo uno de ellos (19) se enfocaba adicionalmente a medicamentos agonistas de GLP1. Para el subgrupo de inicio de tratamiento para la diabetes en personas con falla cardiaca no se encontró evidencia a partir de los estudios recuperados sobre los siguientes desenlaces priorizados: Control glicémico, mejoría en la calidad de vida e hipoglicemia.

##### 4.3.3.3.1. MACE, muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal o insuficiencia cardiaca

#### Comparación: SGLT2 Vs Tratamiento convencional o Placebo

Qiu y colaboradores (16) realizaron en el 2021 una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis en donde querían evaluar los efectos de los inhibidores de SGLT2 comparados con placebo en ocho resultados cardiovasculares y renales (infarto de miocardio fatal o no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal, evento adverso cardiovascular mayor, muerte cardiovascular u hospitalización por falla cardiaca, todas las causas de muerte,



muerte cardiovascular, hospitalización por falla cardíaca y progresión de la función renal) en pacientes con diabetes tipo 2, en donde incluyeron siete ensayos controlados aleatorizados y concluyen que, en comparación con el placebo, los inhibidores de SGLT2 redujeron significativamente el riesgo de evento adverso cardiovascular mayor, infarto agudo de miocardio, muerte por causa cardiovascular, muerte por cualquier causa, hospitalización por falla cardíaca, progresión de la función renal. Por su parte, los inhibidores de SGLT2 versus placebo no redujeron significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular. Para todos los desenlaces la certeza en la evidencia fue moderada. Este estudio no reportó desenlaces de seguridad de las moléculas comparadas.

Ali y colaboradores en 2022 (21) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en el cual compararon el efecto de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i) en comparación con la atención usual para la reducción de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte enfermedad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio no mortal y un desenlace compuesto renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. A partir del análisis de 11 estudio los autores pudieron demostrar reducciones significativas en todos los desenlaces como mortalidad cardiovascular con 14%, mortalidad por cualquier causa con 13%, eventos adversos cardiovasculares mayores con 12%, hospitalización por insuficiencia cardíaca con 31%, muerte por enfermedad u hospitalización por falla cardíaca con 24%, infarto de miocardio no fatal con 10% y resultado compuesto renal con 36%. En relación con la certeza en la evidencia se encontró que esta fue moderada para todos los desenlaces excepto para del Ataque cerebrovascular no fatal.

En el 2021, Gager y colaboradores (15) publicaron una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados en donde compararon inhibidores de SGLT2 (Dapagliflozina 10 mg/día o empagliflozina 10 o 25 mg/día, vía oral) con placebo o comparador estándar en pacientes con diabetes y falla cardíaca. Dentro de los desenlaces evaluados, estuvo mortalidad cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca combinados y cada uno por separado, así como muerte por cualquier causa. Incluyeron diecisiete ensayos con una población total de 20.749 participantes, de los cuales 10.848 fueron asignados a inhibidores de SGLT2 y 9.901 fueron asignados al grupo control o placebo. En cuanto al desenlace combinado de hospitalización por falla cardíaca o muerte cardiovascular encontraron diez ensayos en donde un total de 17% de los pacientes lo presentaron, comparado con el 23 % en el grupo control. Frente a la evaluación de hospitalización por falla cardíaca de forma aislada, encontraron trece ensayos, en donde el 11% de los participantes experimentaron hospitalización por falla cardíaca comparado con 16% de los participantes en el grupo control. Sobre la mortalidad por causas cardiovasculares, encontraron diez ensayos en donde 9% de los participantes con inhibidores de SGLT2 lo presentaron comparado con el 11% en el grupo de comparación.



Gager y colaboradores terminan hablando sobre todas las causas de mortalidad, en donde encontraron que 11% de los pacientes con inhibidores de SGLT2 la reportaron comparado con 13% de los pacientes en el grupo placebo o comparador, entre los trece estudios que lo reportaron.

Por su parte, Star y colaboradores en el 2023 (20) publicaron una revisión sistemática con metaanálisis de dos ensayos clínicos comparando inhibidores de SGLT2 (Dapagliflozina 10 mg/día o Empagliflozina 10 mg/día) comparado con placebo en las mismas dosis, para el desenlace combinado entre muerte cardiovascular y hospitalización por falla cardíaca, todas las causas de mortalidad, muerte por causa cardiovascular y hospitalización por falla cardíaca. Encontraron beneficio en utilizar inhibidores de SGLT2 frente a placebo para el desenlace combinado y hospitalización por causa cardiovascular. Sin embargo, no hubo diferencia en la muerte cardiovascular y todas las causas de mortalidad.

Ahmad y colaboradores en el 2022 (14) querían evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con falla cardíaca. Incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados con un total de 15.684 pacientes. Concluyen que la evidencia de ECA muestra que los inhibidores de SGLT-2 redujeron significativamente la mortalidad cardiovascular, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la combinación de mortalidad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en inhibidores de SGLT2 en 389 pacientes con insuficiencia cardíaca. Los resultados parecen ser consistentes independientemente de la FE en cuatro ensayos de tres fármacos.

#### 4.3.3.3.2. Mortalidad a largo plazo

##### **Comparación: SGLT2 Vs Placebo**

Por su parte, Chen y colaboradores en el 2021 (17) querían identificar la población que más se beneficiara del uso de inhibidores SGLT2 en términos de incidencia de mortalidad a largo plazo y hospitalización por falla cardíaca. Concluye que, en comparación con el placebo, el uso prolongado de inhibidores de SGLT-2 puede reducir el riesgo de muerte CV o HHF, muerte CV, HHF y mortalidad por todas las causas en pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca. Esta conclusión es más consistente en aquellos con IC existente y FE reducida. Además, los pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca pueden beneficiarse más del tratamiento.

#### 4.3.3.3.3. Fibrilación auricular o flutter atrial

##### **Comparación: SGLT2 Vs Placebo**

Wang y colaboradores en el 2022 (18) querían estudiar el efecto de los inhibidores de SGLT2 comparado con placebo o tratamiento estándar en la ocurrencia o progresión de



fibrilación auricular o flutter atrial en pacientes con falla cardíaca y diabetes tipo 2. Incluyeron veintidós ensayos clínicos con un total de 52.951 participantes. Para el desenlace de incidencia de arritmia, incluyeron los veintidós ensayos clínicos, reportan que en el grupo de inhibidores de SGLT2 fue 14% menos comparado con el grupo control. Por su parte, al hablar de la incidencia de infarto cerebral, catorce ensayos fueron incluidos, sin encontrar diferencias entre los grupos.

#### 4.3.3.4. Inicio de tratamiento en personas con enfermedad coronaria

Para el subgrupo de inicio de tratamiento para la diabetes en pacientes con enfermedad coronaria no se encontró evidencia a partir de los estudios recuperados sobre los siguientes desenlaces priorizados: reducción de complicaciones microvasculares, hospitalización por insuficiencia cardíaca, control glicémico, mejoría en la calidad de vida, muerte por cualquier causa, eventos adversos serios e hipoglicemia. El estudio de Mishriky et al. (2021)(22) se concentra en el efecto de dos clases de medicamentos, los agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) y los inhibidores de SGLT-2 (SGLT-2is), sobre los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en mujeres con diabetes tipo 2. El estudio fue una revisión sistemática y un meta-análisis que incluyó 9 ensayos clínicos aleatorizados, con 30,784 mujeres participantes, que representan el 37% del total de 84,258 participantes.

##### **Comparación: Hipoglucemiantes GLP-1 RA vs. Placebo**

La reducción en la incidencia de insuficiencia cardíaca (primera y recurrente) fue significativa con GLP-1 RA en comparación con placebo, con un RR de 0.87 (95% CI [0.80, 0.94]). La calidad de la evidencia GRADE se considera alta, dada la baja inconsistencia y bajo riesgo de sesgo.

##### **Comparación: Hipoglucemiantes GLP-1 vs. Placebo**

Similar a la primera comparación, la incidencia de insuficiencia cardíaca (primera y recurrente) se redujo significativamente con GLP-1 en comparación con placebo, con un RR de 0.86 (95% CI [0.78, 0.94]). La calidad de la evidencia GRADE también se considera alta, debido a resultados consistentes y bajo riesgo de sesgo.

##### **Comparación: Hipoglucemiantes SGLT-2i vs. Placebo**

A diferencia de los GLP-1 RAs, los SGLT-2is mostraron una tendencia no significativa hacia la reducción de la incidencia de insuficiencia cardíaca, con un RR de 0.90 (95% CI [0.78, 1.05]). La calidad de la evidencia GRADE para SGLT-2i es moderada, reflejando la no significancia estadística y una posible imprecisión indicada por un intervalo de confianza que cruza el no efecto (1.00).





#### 4.3.3.5. Inicio de tratamiento en personas con complicaciones renales

Para el subgrupo de inicio de tratamiento para la diabetes en personas con complicaciones renales no se encontró evidencia a partir de los estudios recuperados sobre los siguientes desenlaces priorizados: Complicaciones microvasculares (neuropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético).

##### 4.3.3.5.1. Cambios en la TFG<sub>e</sub>

###### Comparación: SGLT2 vs. Placebo

Los estudios que evaluaron los inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina, y bexagliflozina) contra placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética mostraron una variedad de efectos en la TFG<sub>e</sub>. La heterogeneidad entre estos estudios fue sustancial, con un I<sup>2</sup> que varió del 0% al 95%, lo que sugiere diferencias en los resultados entre los estudios. A pesar de esta variabilidad, el análisis de los efectos de la intervención en comparación con el placebo sugiere una tendencia hacia una mejor protección renal asociada con el uso de SGLT2, aunque el riesgo de sesgo no está claro.

###### Comparación: Inhibidores de DPP4 vs. Placebo

En los estudios que compararon los inhibidores de DPP4 con placebo, se observaron cambios en la TFG<sub>e</sub>. La heterogeneidad entre estos estudios fue moderada a alta (I<sup>2</sup> del 74%), y el riesgo de sesgo se calificó como bajo. Estos estudios sugieren que los inhibidores de DPP4 pueden tener un efecto neutral o posiblemente beneficioso en la TFG<sub>e</sub> en comparación con el placebo, aunque se requiere cautela debido al riesgo de sesgo y la heterogeneidad observada.

##### 4.3.3.5.2. Depleción del volumen

###### Comparación: SGLT2 vs. Placebo

El estudio de Martínez-Vizcaíno 2021(23) evaluó la seguridad y eficacia de los inhibidores de SGLT2 en el manejo de pacientes con múltiples indicadores de decisión clínica. Específicamente, este estudio se centró en la incidencia de depleción de volumen, un efecto secundario potencial de estos medicamentos que puede llevar a hipotensión y deterioro renal. Los resultados indicaron un rango de riesgo relativo (RR) con un límite inferior de 0.99 y un límite superior de 1.21, con una heterogeneidad inexistente (I<sup>2</sup> = 0%). Esto sugiere una asociación consistente y precisa entre el uso de inhibidores de SGLT2 y el aumento del riesgo de depleción de volumen, sin embargo, el riesgo de sesgo no está claro.



Aunque no hay variabilidad significativa entre los resultados de los estudios incluidos, la interpretación de estos resultados requiere precaución debido a la incertidumbre sobre el riesgo de sesgo

#### 4.3.3.5.3. Eventos Adversos graves:

##### **Comparación: SGLT2 vs. Placebo**

En el estudio realizado por Martínez-Vizcaino en 2021(23), se analizó la seguridad y eficacia de los inhibidores de SGLT2 en comparación con placebo, centrándose en los eventos adversos graves como un desenlace clave. El estudio incluyó seis ensayos que contribuyeron al análisis. Los resultados mostraron un riesgo relativo (RR) de eventos adversos graves de 0.92, con un intervalo de confianza del 95% que iba de 0.89 a 0.95. La ausencia de heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ) sugiere que los efectos estimados de los inhibidores de SGLT2 fueron consistentes entre los estudios incluidos. El p-valor para la heterogeneidad fue de 0.47, reforzando la consistencia en los resultados.

#### 4.3.3.5.4. Empeoramiento de la función renal, enfermedad renal terminal o muerte renal:

##### **Comparación: SGLT2 vs ningún tratamiento/placebo**

El estudio realizado por Li en 2021 (24) evaluó los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre los resultados renales en pacientes con enfermedad renal crónica. Se centró específicamente en los desenlaces graves, como el empeoramiento de la función renal, la enfermedad renal terminal o la muerte renal. El estudio meta-analítico incluyó nueve ensayos, comparando inhibidores de SGLT2 con placebo.

Los hallazgos del análisis indicaron un Hazard Ratio (HR) de 0.64, con un intervalo de confianza del 95% que oscilaba entre 0.55 y 0.76, lo que sugiere que el tratamiento con inhibidores de SGLT2 se asoció con una reducción significativa en el riesgo de empeoramiento de la función renal, enfermedad renal terminal o muerte renal en comparación con placebo. La ausencia de heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ) indica una consistencia en los resultados de los diferentes estudios incluidos. El riesgo de sesgo se calificó como bajo, lo que aumenta la confianza en la validez de estos resultados. Estos resultados son prometedores y sugieren que los inhibidores de SGLT2 podrían desempeñar un papel protector significativo en el manejo de la enfermedad renal en pacientes con enfermedad renal crónica.



#### 4.3.3.5.5. Hipoglicemia:

##### **Comparación: SGLT2 Vs. placebo**

En el estudio de Liu 2023 (25), se llevó a cabo una evaluación comparativa de la seguridad de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética. El estudio meta-analítico incluyó 14 ensayos que comparaban los inhibidores SGLT2 con un placebo, centrándose en la hipoglucemia como un desenlace adverso de interés. Los resultados del meta-análisis indicaron una diferencia mínima en la incidencia de hipoglucemia confirmada, sintomática y/o severa entre los pacientes tratados con inhibidores SGLT2 y aquellos tratados con placebo, con un Diferencia de Medias (DM) de -0.97 y un intervalo de confianza del 95% que iba de -0.93 a 1.01. La heterogeneidad entre los estudios fue moderada ( $I^2 = 44\%$ ), lo cual puede indicar algunas variaciones en los efectos del tratamiento o en la forma en que se midió el desenlace a través de los estudios. El valor de p para la heterogeneidad fue de 0.06, lo que sugiere que hay una probabilidad marginalmente significativa de que la variabilidad entre los estudios sea real y no solo una variación aleatoria.

#### 4.3.3.5.6. Hospitalización por falla cardíaca:

El estudio de Martínez-Vizcaíno 2021(23) examinó la seguridad y eficacia de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes con alguna enfermedad cardiovascular establecida y/o insuficiencia renal, con un enfoque particular en el desenlace de la hospitalización por falla cardíaca. Se proporciona una síntesis para cada combinación de intervención y comparador:

##### **Comparación: Empagliflozina vs. Placebo**

En la comparación entre empagliflozina y placebo, el estudio encontró un Hazard Ratio (HR) de 0.65, con un intervalo de confianza del 95% de 0.50 a 0.85. Esto indica una reducción significativa en el riesgo de hospitalización por falla cardíaca cuando los pacientes fueron tratados con empagliflozina en comparación con placebo. La heterogeneidad fue reportada como inexistente ( $I^2 = 0\%$ ), lo que sugiere que los efectos observados fueron consistentes a través de los estudios analizados.

##### **Comparación: Dapagliflozina vs. Placebo**

Para la dapagliflozina frente a placebo, los resultados indicaron un HR de 0.73 con un intervalo de confianza del 95% de 0.61 a 0.88, lo que también refleja una disminución en el riesgo de hospitalización por falla cardíaca. Al igual que con la empagliflozina, no se observó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 = 0\%$ ).



#### 4.3.3.5.7. Infarto agudo de miocardio:

##### **Comparación: SGLT2 (Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina, Ertugliflozina) vs Placebo**

El estudio de Qiu en 2021(26) se centró en los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre los resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 cardiorrenales, enfocándose en el desenlace del infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal. En este meta-análisis, se incluyeron siete estudios que compararon los inhibidores de SGLT2, específicamente dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina, con un placebo. El análisis reveló un Hazard Ratio (HR) de 0.91, con un intervalo de confianza del 95% de 0.84 a 0.99, lo que sugiere una reducción modesta pero estadísticamente significativa en el riesgo de IAM no fatal para los pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 en comparación con aquellos que recibieron placebo. Este resultado fue coherente a través de los estudios, como lo demuestra una heterogeneidad nula ( $I^2 = 0\%$ ).

#### 4.3.3.5.8. Infecciones genitales masculinas:

##### **Comparación: SGLT2 vs Placebo**

En el estudio realizado por Martínez-Vizcaíno en 2021(23), se investigó la seguridad y eficacia de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes con alguna enfermedad cardiovascular establecida y/o insuficiencia renal, examinando entre otros desenlaces, la incidencia de infecciones genitales masculinas en comparación con placebo. El estudio incluyó seis ensayos clínicos y proporcionó un análisis específico para este evento adverso. La síntesis de los datos indicó un Riesgo Relativo (RR) de 5.18 para las infecciones genitales masculinas asociadas con el uso de inhibidores de SGLT2, con un intervalo de confianza del 95% de 3.22 a 8.36. Esto sugiere un aumento significativo en el riesgo de infecciones genitales masculinas en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 en comparación con aquellos que recibieron placebo. La heterogeneidad entre los estudios fue considerable ( $I^2 = 63\%$ ), lo que indica variabilidad en los resultados de los estudios incluidos. El valor de p para la heterogeneidad fue de 0.046, lo que podría sugerir una variabilidad real en los efectos del tratamiento entre los estudios, aunque es marginalmente significativo. El riesgo de sesgo no está claro, lo que puede afectar la interpretación de estos resultados.

#### 4.3.3.5.9. Infecciones micóticas genitales:

##### **Comparación: SGLT2 vs Placebo**

El estudio de Liu en 2023(25) examinó la seguridad de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética, con especial enfoque en las infecciones



micóticas genitales masculinas como desenlace. El análisis incluyó 14 estudios y comparó el uso de diversos inhibidores de SGLT2 con placebo.

El meta-análisis reportó un aumento significativo en el riesgo de infecciones micóticas genitales en hombres tratados con inhibidores de SGLT2. La Diferencia de Medias (DM) fue de 3.47, con un intervalo de confianza del 95% que va de 2.97 a 4.04, lo que indica que los inhibidores de SGLT2 están asociados con un mayor número de eventos de infecciones micóticas genitales en comparación con placebo. La heterogeneidad entre los estudios fue moderada ( $I^2 = 26\%$ ), lo que sugiere que hay alguna variabilidad en los resultados, pero no suficiente para subestimar la asociación general. El valor de p para la heterogeneidad de 0.19 indica que no hay una variabilidad significativa en los efectos del tratamiento entre los estudios.

#### **4.3.3.5.10. Insuficiencia renal aguda:**

##### **Comparación: SGLT2 vs Placebo**

El estudio de Martínez-Vizcaíno en 2021(23) y los estudios realizados por Liu en 2023 examinaron la seguridad de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2, enfocándose en el desenlace de la insuficiencia renal aguda. Estos estudios compararon varios inhibidores de SGLT2 con placebo y proporcionaron datos para la síntesis narrativa del desenlace de interés:

El meta-análisis de Martínez-Vizcaíno 2021(23) se incluyó seis ensayos clínicos y encontró un Riesgo Relativo (RR) de 0.77 para insuficiencia renal aguda con el uso de inhibidores de SGLT2 en comparación con el placebo, con un intervalo de confianza del 95% de 0.66 a 0.88. La heterogeneidad entre los estudios fue inexistente ( $I^2 = 0\%$ ), lo que indica que los efectos observados fueron consistentes a través de los estudios analizados.

En esta serie de estudios de Liu 2023 (25), cada uno incluyendo 14 ensayos, la Diferencia de Medias (DM) para la insuficiencia renal aguda mostró resultados consistentes con una heterogeneidad muy baja ( $I^2 = 0\%$  a  $1\%$ ). Los valores de DM variaron ligeramente entre los estudios, con un rango de 0.75 a 0.86, indicando una disminución en el riesgo de insuficiencia renal aguda cuando los pacientes fueron tratados con inhibidores de SGLT2 en comparación con el placebo.

La interpretación de estos resultados sugiere que los inhibidores de SGLT2 pueden ofrecer un beneficio en términos de disminución del riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes con diabetes tipo 2.



#### 4.3.3.5.11. MACE (eventos adversos cardiovasculares mayores):

Los estudios de Martínez-Vizcaíno 2021(23) y Liu 2023(25) proporcionan una evaluación de los inhibidores de SGLT2 en relación con los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes con diabetes tipo 2. A continuación, se presenta una síntesis narrativa para cada combinación de intervención y comparador:

##### **Comparación: Empagliflozina vs. Placebo (23)**

La comparación entre empagliflozina y placebo mostró un HR de 0.91, indicando un 9% de reducción en el riesgo de MACE. Este efecto es estadísticamente significativo con un intervalo de confianza del 95% de 0.85 a 0.97 y una consistencia alta en los resultados ( $I^2 = 0\%$ ).

##### **Comparación: Dapagliflozina vs. Placebo (23)**

Al evaluar la dapagliflozina frente a placebo, el estudio reportó un HR de 0.93, lo que sugiere una reducción del riesgo de MACE, aunque el intervalo de confianza del 95% de 0.84 a 1.03 incluye la posibilidad de no efecto, indicando que esta reducción no es estadísticamente significativa. La heterogeneidad fue inexistente ( $I^2 = 0\%$ ).

##### **Comparación: SGLT2 Inhibitors vs. Placebo (25)**

En un análisis más amplio que incluyó a dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina y bexagliflozina contra placebo, Liu reportó una DM de 0.81, con un intervalo de confianza del 95% de 0.73 a 0.9, lo que indica una tendencia hacia una reducción del riesgo de MACE. Sin embargo, la heterogeneidad significativa ( $I^2 = 78\%$ ) sugiere variabilidad en los resultados de los estudios individuales.

#### 4.3.3.5.12. Muerte por cualquier causa:

##### **Comparación: Empagliflozina vs. Placebo**

El estudio de Martínez-Vizcaíno 2021 (23) mostró un Hazard Ratio (HR) de 0.68, con un intervalo de confianza del 95% de 0.57 a 0.82, indicando una reducción significativa en el riesgo de muerte por todas las causas al usar empagliflozina comparado con placebo. La ausencia de heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ) sugiere una consistencia notable en los resultados de los diferentes estudios analizados.

##### **Comparación: Dapagliflozina vs. Placebo**



En la RSI de Martínez-Vizcaíno 2021(23) evidenciaron con dapagliflozina un HR de 0.93, con un intervalo de confianza del 95% de 0.82 a 1.04. Aunque este resultado muestra una tendencia hacia la reducción del riesgo de muerte por todas las causas, el intervalo de confianza incluye el valor 1, lo cual indica que la reducción no es estadísticamente significativa. La homogeneidad de los resultados se mantiene ( $I^2 = 0\%$ ).

#### **Comparación: Inhibidores de DPP4 vs. Placebo**

El estudio de Dalui (27) reportó un Riesgo Relativo (RR) de 1.04 para muerte por todas las causas cuando se utilizan inhibidores de DPP4 en comparación con placebo, con un intervalo de confianza del 95% de 0.96 a 1.12. Este resultado sugiere que no hay una diferencia significativa en el riesgo de mortalidad entre los dos grupos. La heterogeneidad fue inexistente ( $I^2 = 0\%$ ), lo que indica consistencia entre los estudios incluidos.

#### **4.3.3.5.13. Niveles de HbA1c:**

##### **Comparación: Dapagliflozina vs. Placebo**

El estudio realizado por Khodabandeh en 2023 (28) se centró en la administración de inhibidores de SGLT2 en pacientes con trasplante renal y diabetes, evaluando específicamente los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) como un indicador del control glucémico. El meta-análisis incluyó ocho estudios observacionales que compararon dapagliflozina y empagliflozina contra placebo. Se utilizó la medida del efecto de Diferencia de Medias Estandarizada (SMD) para resumir el impacto de los inhibidores de SGLT2 en los niveles de HbA1c. La heterogeneidad observada en el meta-análisis fue extremadamente alta ( $I^2 = 98.2\%$ ), lo que indica una variabilidad muy significativa en los resultados de los estudios individuales. Tal grado de heterogeneidad puede ser debido a diferencias en las poblaciones de estudio, en las dosis de los medicamentos o en las metodologías de los estudios incluidos.

La SMD para dapagliflozina fue de -0.62, con un intervalo de confianza del 95% que va de -1.43 a 0.18. Este resultado sugiere una reducción en los niveles de HbA1c cuando se compara con placebo, aunque el intervalo de confianza amplio indica una variabilidad significativa en el efecto del tratamiento y no permite establecer una conclusión definitiva sobre su eficacia.

#### **4.3.3.6. Inicio de tratamiento en personas mayores de 65 años**

Para el subgrupo de inicio de tratamiento para la diabetes en personas mayores de 65 años no se encontró evidencia a partir de los estudios recuperados sobre los siguientes desenlaces priorizados: Reducción de complicaciones microvasculares, control glucémica, mejoría en la calidad de vida y eventos adversos serios, .



#### 4.3.3.6.1. Accidente cerebrovascular no fatal

Los estudios de Paridari 2023(29) y Sim R 2023 (30) evaluaron el impacto de diversos tratamientos hipoglucemiantes en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) no fatal en pacientes con diabetes tipo 2. Aquí se presenta una síntesis narrativa para cada combinación de intervención y comparador:

##### **Comparación: Metformina Monoterapia Vs Ningún tratamiento (dieta/placebo/estilo de vida)**

Los estudios mostraron un Riesgo Relativo (RR) para ACV no fatal de 0.82 con metformina sola, un intervalo de confianza del 95% de 0.64 a 1.05, y una heterogeneidad del 72.50%. Aunque hay una tendencia hacia la reducción del riesgo, el intervalo de confianza incluye el valor de no efecto “1” (29), por lo que no se considera estadísticamente significativo.

##### **Comparación: Metformina Combinada con Tiazolidinedionas y/o Vildagliptina Vs Ningún tratamiento (dieta/placebo/estilo de vida)**

La combinación de metformina con tiazolidinedionas y/o vildagliptina mostró RR variando desde 0.66 a 0.79, con intervalos de confianza que generalmente no cruzan el valor de no efecto, y heterogeneidad variando desde 0% hasta 76.30% (29). Esto sugiere una posible reducción en el riesgo de ACV no fatal cuando se agrega un tratamiento adicional a la metformina.

##### **Comparación: Inhibidores de DPP4 vs Atención estándar/Placebo**

Con un RR de 0.91 y un intervalo de confianza del 95% de 0.86 a 0.96, los inhibidores de DPP4 mostraron una ligera reducción en el riesgo de ACV no fatal. La heterogeneidad fue moderada ( $I^2 = 47.60\%$ ) (30).

##### **Comparación: Inhibidores de GLP1 vs Placebo/Insulina glargina**

El RR para ACV no fatal con agonistas de GLP1 fue de 0.85, y el intervalo de confianza del 95% fue de 0.78 a 0.94, indicando una reducción en el riesgo de ACV. La heterogeneidad fue igualmente moderada ( $I^2 = 47.60\%$ )(30).

#### 4.3.3.6.2. Hipoglicemia grave:

El estudio de Sim R en 2023 (30) analizó la efectividad de diferentes tratamientos hipoglucemiantes en pacientes con diabetes tipo 2 y su relación con el desenlace de hipoglicemia grave.





### **Comparación: Gliclazida vs. Otros Antidiabéticos**

El estudio comparó el uso de la sulfonilurea gliclazida con otros antidiabéticos, encontrando un Riesgo Relativo (RR) de hipoglucemia grave de 1.85, con un intervalo de confianza del 95% de 1.42 a 2.42. Este resultado indica un aumento significativo en el riesgo de hipoglucemia grave con el uso de gliclazida en comparación con otros antidiabéticos, con una heterogeneidad moderada ( $I^2 = 47.60\%$ ).

### **Comparación: Insulina Glargina vs. Atención Estándar/Placebo/Otro Antidiabético**

En la comparación entre insulina glargina y atención estándar, placebo u otro antidiabético, el RR de hipoglucemia grave fue de 3.18, con un intervalo de confianza del 95% de 2.58 a 3.92, lo que sugiere un riesgo mucho más alto de hipoglucemia grave asociado con la insulina glargina. La heterogeneidad fue también moderada ( $I^2 = 47.60\%$ ).

#### **4.3.3.6.3. MACE (eventos adversos cardiovasculares mayores):**

Los estudios de Sim R (30) y Kunutsor (31) investigaron la efectividad de los inhibidores de SGLT2 y los agonistas del receptor de GLP-1 en relación con el desenlace de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), que incluyen insuficiencia cardíaca y muerte por causas cardiovasculares.

#### **Comparación: Agonistas del receptor de GLP-1 vs. Placebo/Insulina Glargina (Sim R, 2023):**

El estudio de Sim (30) reportó un Hazard Ratio (HR) de 0.87 (IC 95%: 0.68 a 1.09) para MACE cuando se compararon agonistas del receptor de GLP-1 con placebo o insulina glargina. Aunque hay una tendencia hacia la reducción del riesgo de MACE, el intervalo de confianza no es estadísticamente significativo, indicando que no se puede confirmar una diferencia clara entre los tratamientos.

#### **Comparación: Inhibidores de SGLT2 vs. Placebo (Kunutsor, 2023):**

Para los inhibidores de SGLT2, el estudio de Kunutsor (31) encontró un HR de 0.70 (IC 95%: 0.54 a 0.91) para MACE, lo que indica una reducción significativa en el riesgo de MACE con el uso de inhibidores de SGLT2 en comparación con el placebo.

Ambos estudios reportaron una heterogeneidad nula ( $I^2 = 0\%$ ) para estos desenlaces, lo que sugiere una consistencia en los efectos del tratamiento a través de los estudios analizados. La calidad de la evidencia fue calificada como baja y el riesgo de sesgo como no claro en el estudio de Sim R (30), mientras que el riesgo de sesgo fue calificada como bajo en el estudio de Kunutsor (31). Estos resultados sugieren un perfil de seguridad cardiovascular favorable para los inhibidores de SGLT2, mientras que la eficacia de los



agonistas del receptor de GLP-1 para reducir los MACE requiere una interpretación más cautelosa debido a la falta de significancia estadística.

#### **4.3.3.6.4. Muerte Cardiovascular:**

El estudio de Qiu en 2021 (26) evaluó el impacto de los inhibidores de SGLT2 en la muerte por causas cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. A continuación se presenta una síntesis narrativa del desenlace de muerte cardiovascular para la intervención con inhibidores de SGLT2 en comparación con placebo:

##### **Comparación: inhibidores de SGLT2 Vs placebo**

Los inhibidores de SGLT2, incluyendo dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina, fueron comparados contra placebo en siete estudios. El Hazard Ratio (HR) combinado para muerte cardiovascular fue de 0.96, con un intervalo de confianza del 95% de 0.79 a 0.93. Este resultado indica que no hubo una reducción estadísticamente significativa en la muerte por causas cardiovasculares para los pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 en comparación con placebo, dado que el intervalo de confianza incluye el valor 1. La heterogeneidad entre los estudios fue moderada ( $I^2 = 47.60\%$ ), lo que sugiere una variabilidad moderada en los resultados de los estudios individuales. El valor de p para la heterogeneidad fue de 0.078, lo que indica que no hay evidencia suficiente para concluir que la variabilidad entre los estudios sea más que lo esperado por casualidad.

#### **4.3.3.6.5. Muerte por cualquier causa:**

Los estudios proporcionados abordan la mortalidad por todas las causas asociada con diferentes medicamentos hipoglucemiantes en pacientes con diabetes tipo 2. Aquí se realiza una síntesis narrativa por cada combinación de intervención y comparador:

##### **Comparación: Inhibidores de DPP-4 vs. Placebo**

En el estudio de Doni 2022(32) se observó un Riesgo Relativo (RR) de 0.88, indicando una reducción no significativa en la mortalidad por todas las causas al comparar inhibidores de DPP-4 con placebo.

##### **Comparación: Inhibidores de DPP-4 vs. Sulfonilureas**

El RR fue de 1.04, lo cual sugiere que no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre los inhibidores de DPP-4 y las sulfonilureas (32).

##### **Comparación: Metformina vs. Otros Antidiabéticos**



En el estudio de Monami 2021(33), el Odds Ratio (OR) varió de 0.71 a 0.84 para la comparación de metformina contra otros antidiabéticos, sugiriendo una reducción potencial en la mortalidad por todas las causas con el uso de metformina.

#### **Comparación: Metformina vs. SGLT-2**

El OR de 1.43 indica un aumento en la mortalidad por todas las causas al comparar metformina con inhibidores de SGLT-2, aunque este resultado no se estimó de forma significativa (33).

#### **Comparación: Metformina vs. Sulfonilureas**

Con un OR de 0.74, la metformina mostró una reducción en la mortalidad por todas las causas en comparación con las sulfonilureas (33).

#### **Comparación: Agonistas de GLP-1 vs. Placebo/Insulina Glargina**

El RR de 0.89 sugiere una reducción en la mortalidad por todas las causas al comparar los agonistas de GLP-1 con placebo o insulina glargina(30).

#### **Comparación: Inhibidores de SGLT-2 vs. Insulina Glargina**

Inhibidores de SGLT-2 vs. Insulina Glargina: El RR de 1.01 indica que no hubo una diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas entre los inhibidores de SGLT-2 y la insulina glargina (30).

La heterogeneidad entre los estudios fue variable, desde no significativa hasta moderada. El riesgo de sesgo también varió, siendo clasificado como no claro en la mayoría de los estudios, excepto en el estudio de Doni 2022 (32), donde se consideró bajo.

#### **4.3.3.7. Inicio de tratamiento en personas con obesidad**

La American Diabetes Association (ADA) (34) en sus “Estándares de Atención en Diabetes” señala que las personas con diabetes tipo 2 y obesidad pueden beneficiarse de diferentes tipos de tratamientos para la diabetes, independientemente de su IMC, aunque considerando los efectos de los medicamentos sobre el peso al elegirlos. Para esta observación se apoya en los resultados del metaanálisis de Cai 2016 (35), sobre los efectos de los tratamientos hipoglucemiantes en grupos de pacientes categorizados según los índices de masa corporal (IMC) basales medios. Cai 2016 llevó a cabo un metaanálisis utilizando información proveniente de 227 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. Estos ensayos incluyeron a pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 que



estaban siendo tratados con siete diferentes tipos de medicamentos hipoglucemiantes. Los resultados indicaron que la variación en los niveles de HbA1c desde el inicio del tratamiento hasta la conclusión del estudio no mostró ninguna correlación con el índice de masa corporal (IMC) inicial de los pacientes, sin importar el tipo específico de fármaco empleado. El análisis conjunto de datos también mostró que cada categoría de medicamento hipoglucemiante demostró eficacia en la reducción de los niveles de HbA1c, abarcando un amplio rango de índices de masa corporal (IMC). Esto sugiere que los pacientes con obesidad pueden experimentar beneficios comparables a los pacientes con peso normal al utilizar las mismas clases de fármacos hipoglucemiantes.

Para el subgrupo de inicio de tratamiento para la diabetes en personas con obesidad no se encontró evidencia a partir de los estudios recuperados sobre los siguientes desenlaces priorizados: Complicaciones microvasculares, complicaciones macrovasculares, mejoría en la calidad de vida, eventos adversos serios y aumento de peso u ocurrencia de obesidad. En la presente revisión se encontró una RSL que específicamente incluyó población con sobrepeso y obesidad (13).

#### 4.3.3.7.1. Resultados de efectividad para control glicémico

##### Análogos del receptor GLP-1

La RSL con metaanálisis en red, realizado por Jiang en 2021 (13), evaluó diversos esquemas de análogos de GLP-1. Este estudio encontró que los regímenes con liraglutida en dosis de 0,6-1,8 mg por semana, exenatida en dosis de 5-10  $\mu$ g cada 12 horas y 2 mg por semana, así como dulaglutida en dosis de 0,25-0,75 mg por semana, lograron reducciones significativas en los niveles de HbA1c después de 24-30 semanas de seguimiento en comparación con el placebo. Las dosis más efectivas para cada molécula fueron liraglutida 1,8 mg por semana (diferencia media -1,19%; IC95%: -1,40 a -0,97), dulaglutida 1,5 mg por semana (diferencia media -1,09%; IC95%: -1,41 a -0,77%) y exenatida 2 mg por semana (diferencia media -0,97%; IC95%: -1,31 a -0,63%). Asimismo, al comparar con el placebo, se observó una reducción estadísticamente significativa en la glucemia en ayunas para todas las dosis de las moléculas, incluyendo liraglutida 1,8 mg (diferencia media -1,83; IC95%: -2,08 a -1,58), dulaglutida 1,5 mg (diferencia media -1,58; IC95%: -2,21 a -1,42) y exenatida 2 mg por semana (diferencia media -1,2; IC95%: -1,61 a -0,79). En cuanto a la reducción de la glucemia 2 horas después de las comidas, comparado con el placebo, también fue significativa en las dosis de exenatida 2 mg por semana (diferencia media -1,5; IC95%: -2,78 a -0,22) y liraglutida 1,8 mg por semana (diferencia media -1,87; IC95%: -3,35 a -0,39).



#### 4.3.3.7.2. Resultados de seguridad para hipoglucemia confirmada, sintomatía y/o severa

##### Análogos del receptor GLP-1

El metaanálisis de Jiang 2021 (13) también reveló que los tratamientos con liraglutida en dosis de 0,6-1,8 mg por semana, exenatida en dosis de 5-10 µg cada 12 horas y 2 mg por semana, así como dulaglutida en dosis de 0,25-0,75 mg por semana, no presentaron diferencias significativas en el riesgo de hipoglucemias severas en comparación con el placebo después de 20 semanas de seguimiento. Además, se observó que en las dosis máximas de cada molécula se mantuvo la ausencia de riesgo de hipoglucemia severa, evidenciándose para liraglutida 1,8 mg por semana (OR 0,83; IC95%: 0,33 a 2,12), dulaglutida 1,5 mg por semana (OR 0,46%; IC95%: 0,05 a 4,22) y exenatida 2 mg por semana (OR 0,9; IC95%: 0,14 a 5,65).

#### 4.4. Conclusiones

- Para la evidencia encontrada para el inicio de tratamiento en menores de 65 años:

En cuanto al control glicémico, se observó una reducción significativa de la HbA1c al utilizar la combinación de insulina basal y metformina en comparación con la metformina como monoterapia. Tanto la metformina como monoterapia como las sulfonilureas, ya sea en combinación con metformina o como monoterapia, demostraron reducciones significativas en la HbA1c y la glicemia en ayunas en comparación con placebo. Los inhibidores de DPP-4, tanto en monoterapia como en combinación con metformina, exhibieron reducciones significativas en la HbA1c y la glicemia en ayunas en comparación con placebo. Asimismo, los inhibidores de SGLT-2, ya sea en monoterapia o combinación con metformina, presentaron una reducción significativa en la HbA1c y la glicemia en ayunas en comparación con placebo. Respecto a los análogos del receptor GLP-1, como exenatida y liraglutida, tanto en monoterapia como combinados con metformina, mostraron reducciones significativas en la HbA1c y la glicemia en ayunas en comparación con placebo. Aunque se observaron variaciones en la efectividad al comparar diferentes análogos de GLP-1, en general, estos medicamentos exhibieron reducciones en la HbA1c y la glicemia en ayunas.

En el contexto de las complicaciones microvasculares, se observó que la metformina como monoterapia no redujo significativamente la incidencia de nefropatía diabética en comparación con el placebo. La gliclazida, una sulfonilurea, demostró, en comparación con otros antidiabéticos, una disminución significativa en la probabilidad de ocurrencia de resultados renales compuestos, como macroalbuminuria, microalbuminuria y progresión de albuminuria. Los inhibidores de DPP-4 (Linagliptina, Alogliptina, Saxagliptina y Sitagliptina)



mostraron una significativa reducción en la probabilidad de macroalbuminuria en comparación con el tratamiento convencional, placebo u otros antidiabéticos.

En lo que respecta a la neuropatía diabética, los inhibidores de SGLT-2 (Canaglifozina, Dapagliflozina, Empaglifozina, Sotaglifozina y Ertuglifozina) no parecen tener un impacto significativo en su incidencia. Sin embargo, en relación con la nefropatía diabética, estos inhibidores redujeron la probabilidad de resultados renales compuestos, que incluyen duplicación de la creatinina sérica, disminución de eGFR e insuficiencia renal aguda.

En términos generales, los análogos del receptor GLP-1 (Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida, Lixisenatida, Efpeglenatida y Exenatida) mostraron beneficios en la función renal, disminuyendo el riesgo de resultados renales compuestos. El análisis por subgrupos indicó que los agonistas del receptor GLP-1 basados en exendina-4 y los análogos de GLP-1 humano también presentaron beneficios en la función renal. Respecto a la retinopatía diabética, la comparación entre diferentes análogos de GLP-1 no reveló diferencias significativas en su incidencia.

En relación a las complicaciones macrovasculares, los resultados indican que, en comparación con otros antidiabéticos, la metformina evidenció beneficios significativos en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE). En específico, la metformina en monoterapia demostró una reducción del 34% en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. Sin embargo, la combinación de metformina con tiazolidinedionas y/o sulfonilurea y vildagliptina no mostró una disminución significativa en el riesgo de ACV.

En estudios que compararon sulfonilureas más metformina con la monoterapia de metformina, no se observaron diferencias significativas en la muerte cardiovascular e insuficiencia cardíaca. En cuanto a la glimepirida en monoterapia, no se evidenció una relación significativa con la reducción de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio o ACV.

Los inhibidores de DPP-4 (Linagliptina, Alogliptina, Saxagliptina y Sitagliptina) mostraron una reducción significativa en la probabilidad de ACV no fatal. En comparación con la metformina en monoterapia, la combinación de inhibidores de DPP-4 y metformina no presentó diferencias significativas en la muerte cardiovascular e insuficiencia cardíaca.

En relación con MACE, los inhibidores de SGLT-2 (Canaglifozina, Dapagliflozina, Empaglifozina, Sotaglifozina y Ertuglifozina) exhibieron una disminución significativa en su ocurrencia y también redujeron la hospitalización por insuficiencia cardíaca. En cuanto a los análogos del receptor GLP-1 (Efpeglenatida, Lixisenatida, Exenatida, Albiglutida, Liraglutida, Semaglutida y Dulaglutida), mostraron una significativa disminución en la ocurrencia de MACE y ACV no fatal.



En cuanto a la mortalidad por cualquier causa, se encontró que la metformina no mostró asociación significativa con el riesgo de muerte en comparación con otros antidiabéticos, incluyendo DPP-4, SGLT-2 y sulfonilureas. No obstante, al excluir sulfonilureas, GLP-1 o SGLT-2, se observó una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas con el uso de metformina.

El riesgo de muerte por cualquier causa con la combinación de sulfonilureas más metformina, comparada con la metformina en monoterapia, no mostró diferencias significativas. De manera similar, el riesgo de muerte por cualquier causa con los inhibidores de DPP-4 más metformina, comparados con la metformina en monoterapia, no presentó diferencias significativas.

El uso de inhibidores de SGLT-2 disminuyó la ocurrencia de muertes por cualquier causa en comparación con placebo u otro antidiabético. Sin embargo, el riesgo de muerte por cualquier causa con la combinación de inhibidores de SGLT-2 más metformina, comparada con la metformina en monoterapia, no mostró diferencias significativas.

Respecto a los análogos del receptor GLP-1, se observó una disminución en la ocurrencia de muertes por cualquier causa en comparación con placebo o insulina glargina. Aunque el riesgo de muerte por cualquier causa con los análogos de GLP-1 más metformina, comparados con la metformina en monoterapia, mostró una tendencia a la reducción, esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

Con relación a los efectos adversos serios, no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de eventos adversos serios entre las insulinas basales más metformina y la metformina en monoterapia durante 3 a 12 meses de seguimiento. Tampoco se observaron resultados de eventos adversos serios relacionados con el uso de insulinas de corta acción, ni de forma específica por tipo de insulina de mediana y larga acción. En los estudios seleccionados, no se identificaron resultados de eventos adversos serios relacionados con el uso de biguanidas (metformina).

Asimismo, no se encontraron diferencias significativas en la presentación de eventos adversos serios entre las sulfonilureas más metformina y la metformina en monoterapia durante 3 a 12 meses de seguimiento. Tampoco se observaron diferencias significativas en la presentación de eventos adversos serios entre los inhibidores de DPP-4 más metformina y la metformina en monoterapia durante 3 a 12 meses de seguimiento. Similarmente, no se identificaron diferencias significativas en la presentación de eventos adversos serios entre los inhibidores de SGLT-2 más metformina y la metformina en monoterapia durante 3 a 12 meses de seguimiento. Por último, no se observaron diferencias significativas en la presentación de eventos adversos serios entre los análogos de GLP-1 más metformina y la metformina en monoterapia durante 3 a 12 meses de seguimiento.



En relación al desenlace de hipoglucemia confirmada, sintomática y/o severa, se observó que el uso de insulina glargina aumenta significativamente la probabilidad de hipoglucemia y de hipoglucemia grave en comparación con la atención estándar. Además, se encontró un aumento significativo en los episodios de hipoglucemia severa con insulinas basales más metformina en comparación con metformina en monoterapia. En los estudios seleccionados, no se identificaron resultados de hipoglucemias severas, confirmadas o sintomáticas relacionadas con el uso de biguanidas (metformina).

De igual manera, se encontró que el uso de gliclazida aumenta la probabilidad de hipoglucemia en comparación con otros antidiabéticos. Además, se observó un aumento significativo de episodios de hipoglucemias severas con sulfonilureas más metformina en comparación con metformina en monoterapia. Por otro lado, no se encontró asociación entre los inhibidores de DPP-4 y la probabilidad del desarrollo de hipoglucemia frente a la terapia estándar de insulina. Tampoco se identificaron diferencias significativas en el riesgo de episodios de hipoglucemias severas con inhibidores de SGLT-2 más metformina en comparación con metformina en monoterapia.

Respecto a los análogos de GLP-1, se observó que disminuyen la probabilidad del desarrollo de hipoglucemia frente a la terapia estándar de insulina. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de episodios de hipoglucemias severas con análogos de GLP-1 más metformina en comparación con metformina en monoterapia. Además, diferentes regímenes de análogos de GLP-1 no demostraron diferencias en el riesgo de hipoglucemias severas en comparación con placebo.

En cuanto al abandono del tratamiento, no se identificaron diferencias significativas entre semaglutida y exenatida o liraglutida de administración oral. Sin embargo, al comparar con dulaglutida subcutánea, se observó un aumento significativo en las probabilidades de interrupción del tratamiento. En términos generales, al comparar con los medicamentos del mismo grupo (exenatida, liraglutida y dulaglutida), se encontraron probabilidades significativamente mayores de interrupción del tratamiento, principalmente debido a eventos adversos gastrointestinales.

- Para la evidencia encontrada para el inicio de tratamiento en pacientes con falla cardíaca:

En relación a los resultados cardiovasculares, al comparar los inhibidores de SGLT2 con placebo, se observó una reducción significativa en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores, infarto agudo de miocardio, muerte por causa cardiovascular, muerte por cualquier causa, hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión de la función renal. Asimismo, en la comparación con la atención usual, los inhibidores de SGLT2





mostraron reducciones significativas en mortalidad cardiovascular, mortalidad por cualquier causa, eventos adversos cardiovasculares mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte por enfermedad cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca, infarto de miocardio no fatal y resultado compuesto renal. Estos hallazgos respaldan de manera consistente los beneficios de los inhibidores de SGLT2 en eventos cardiovasculares y la reducción de la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2, especialmente en aquellos con enfermedad cardiovascular y falla cardíaca.

Respecto al desenlace de mortalidad a largo plazo, la comparación entre los inhibidores de SGLT2 y placebo reveló que el uso prolongado de inhibidores de SGLT2 conlleva una reducción significativa del riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca, así como de muerte cardiovascular, hospitalización por falla cardíaca y mortalidad por todas las causas.

- Para la evidencia encontrada para el inicio de tratamiento en pacientes enfermedad coronaria:

En cuanto al desenlace de complicaciones macrovasculares, se observa una reducción significativa en la incidencia de insuficiencia cardíaca tanto con los análogos del receptor GLP-1 en comparación con placebo como con GLP-1 en comparación con placebo. Asimismo, se aprecia una tendencia no significativa hacia la reducción de la incidencia de insuficiencia cardíaca con los inhibidores de SGLT-2 en comparación con placebo.

En resumen, los inhibidores de SGLT2 ofrecen beneficios notables en la reducción de la mortalidad a largo plazo, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca. Además, estos inhibidores muestran una disminución significativa en la incidencia de fibrilación auricular o flutter atrial en pacientes con falla cardíaca y diabetes tipo 2. Tanto los análogos del receptor GLP-1 como los inhibidores de SGLT-2 demuestran una reducción significativa en la incidencia de insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo, siendo este efecto más pronunciado con los análogos del receptor GLP-1.

- Para la evidencia encontrada para el inicio de tratamiento en pacientes complicaciones renales:

En resumen, se observa variabilidad en los efectos sobre la tasa de filtración glomerular (TFGe), sugiriendo una posible mejor protección renal con el uso de inhibidores de SGLT2. Los inhibidores de DPP4 pueden tener un efecto neutral o posiblemente beneficioso en la TFGe en comparación con el placebo, aunque se requiere precaución debido al riesgo de sesgo y heterogeneidad.



En relación con la depleción del volumen, los hallazgos indican un aumento del riesgo con los inhibidores de SGLT2.

En cuanto al empeoramiento de la función renal, enfermedad renal terminal o muerte renal, se encontró que la comparación entre SGLT2 y ningún tratamiento/placebo mostró una reducción significativa en el riesgo de estos eventos.

En relación con la ocurrencia de hipoglucemia, la comparación entre SGLT2 y Placebo reveló una diferencia mínima en la incidencia de hipoglucemia confirmada, sintomática y/o severa.

En lo concerniente al desenlace de hospitalización por insuficiencia cardíaca, se observa una reducción significativa en el riesgo al utilizar Empagliflozina y Dapagliflozina en comparación con el Placebo. La comparación entre el uso de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina) y Placebo muestra una reducción modesta pero significativa en el riesgo de infarto agudo de miocardio.

Respecto a las infecciones genitales masculinas, se identifica un aumento significativo en el riesgo de estas infecciones con el uso de SGLT2 en comparación con el Placebo, así como un incremento en el riesgo de infecciones micóticas genitales.

En cuanto al riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), se observa una reducción, aunque no significativa, con el uso de dapagliflozina y empagliflozina.

Para el desenlace de muerte por cualquier causa, se registra una reducción significativa en el riesgo de muerte por todas las causas tanto con empagliflozina como con dapagliflozina, aunque los resultados para este último no alcanzan significancia estadística.

- Para la evidencia encontrada para el inicio de tratamiento en pacientes mayores de 65 años:

Con relación con las complicaciones macrovasculares, los resultados indican que la metformina, cuando se utiliza en monoterapia, presenta una tendencia a reducir el riesgo de accidente cerebrovascular no fatal, aunque esta reducción no alcanza significancia estadística. Sin embargo, cuando se combina la metformina con tiazolidinedionas y/o vildagliptina, se observa una reducción significativa en el riesgo de este tipo de accidente cerebrovascular. Asimismo, los inhibidores de DPP4 muestran una disminución en el riesgo de ACV no fatal en comparación con la atención estándar o placebo. Por otro lado, los inhibidores de GLP-1 exhiben una reducción significativa en el riesgo de ACV no fatal cuando se comparan con placebo o insulina glargina.



En cuanto a la hipoglucemia grave, se destaca un aumento significativo del riesgo con la gliclazida en comparación con otros antidiabéticos, así como un riesgo considerablemente más alto con el uso de insulina glargina en comparación con la atención estándar, placebo u otros antidiabéticos.

En el caso de los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), se observa una tendencia a la reducción del riesgo con los agonistas del receptor de GLP-1, aunque esta tendencia no alcanza significancia estadística. Por otro lado, los inhibidores de SGLT2 muestran una reducción significativa en el riesgo de MACE.

Con respecto a la muerte cardiovascular, no se evidencia una reducción estadísticamente significativa al comparar los inhibidores de SGLT2 con placebo.

En cuanto a la muerte por cualquier causa, los resultados indican una reducción no significativa con los inhibidores de DPP-4, y no hay diferencias significativas en comparación con las sulfonilureas. La metformina, en comparación con otros antidiabéticos, presenta una reducción potencial, y frente a las sulfonilureas, se observa una reducción. Los agonistas de GLP-1 también muestran una reducción significativa en la muerte por cualquier causa en comparación con placebo o insulina glargina, mientras que los inhibidores de SGLT-2 no presentan una diferencia significativa en comparación con la insulina glargina.

- Para la evidencia encontrada para el inicio de tratamiento en pacientes con obesidad:

La American Diabetes Association (ADA) resalta que las personas con diabetes tipo 2 y obesidad pueden beneficiarse de diversos tratamientos para la diabetes, independientemente de su Índice de Masa Corporal (IMC). Al seleccionar los medicamentos, se debe tener en cuenta su impacto en el peso.

En relación con el control glucémico, se encontró que la liraglutida, exenatida y dulaglutida lograron reducciones significativas en los niveles de HbA1c después de 24-30 semanas en comparación con el placebo.

En cuanto al riesgo de hipoglucemia, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemias severas para liraglutida, exenatida y dulaglutida en comparación con el placebo después de 20 semanas de seguimiento.



#### 4.5. Referencias

1. Li X, Song Y, Guo T, Xiao G, Li Q. Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on the renal protection in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolism*. septiembre de 2022;48(5):101366.
2. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E, Mannucci E, et al. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. marzo de 2021;31(3):699–704.
3. Nani A, Carrara F, Paulesu CME, Dalle Fratte C, Padroni M, Enisci S, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with Osteomyelitis and Other Lower Limb Safety Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *JCM*. el 9 de junio de 2023;12(12):3958.
4. Paridari P, Jabermoradi S, Gholamzadeh R, Vazifekhah S, Vazirizadeh-Mahabadi M, Roshdi Dizaji S, et al. Can metformin use reduce the risk of stroke in diabetic patients? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. febrero de 2023;17(2):102721.
5. Patoulias D, Popovic DS, Stoian AP, Janez A, Sahebkar A, Rizzo M. Effect of semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardio-metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of head-to-head, phase 3, randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and its Complications*. agosto de 2023;37(8):108529.
6. Sim R, Chong CW, Loganadan NK, Fong AYY, Navaravong L, Hussein Z, et al. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med*. marzo de 2022;39(3):e14780.
7. Soto-Chávez MJ, Muñoz-Velandia OM, Alzate-Granados JP, Lombo CE, Henao-Carrillo DC, Gómez-Medina AM. Effectiveness and safety of new oral and injectable agents for in-hospital management of type 2 diabetes in general wards: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. septiembre de 2022;191:110019.
8. Zheng H, Sigal RJ, Coyle D, Bai Z, Johnston A, Elliott J, et al. Comparative efficacy and safety of antihyperglycemic drug classes for patients with type 2 diabetes following failure with metformin monotherapy: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metabolism Res*. mayo de 2022;38(4):e3515.



9. Alhindi Y, Avery A. The efficacy and safety of oral semaglutide for glycaemic management in adults with type 2 diabetes compared to subcutaneous semaglutide, placebo, and other GLP-1 RA comparators: A systematic review and network meta-analysis. *Contemporary Clinical Trials Communications*. agosto de 2022;28:100944.
10. De Builteir C, O' Connor E, Satti MM, Shaw J, Liew A. Efficacy and safety of a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor versus placebo as an add-on therapy for people with type 2 diabetes inadequately treated with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med*. febrero de 2021;38(2):e14409.
11. Gu S, Hu X, Zhen X, Shi L, Shao H, Sun X, et al. Comparison of Glucose-Lowering Drugs as Second-Line Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCM*. el 16 de septiembre de 2022;11(18):5435.
12. Gu S, Hu X, Shi L, Zhen X, Sun X, Huang M, et al. Choice of Glucose-Lowering Drugs as Initial Monotherapy for Type 2 Diabetes Patients with Contraindications or Intolerance to Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCM*. el 30 de noviembre de 2022;11(23):7094.
13. Jiang Y, Liu J, Chen X, Yang W, Jia W, Wu J. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-analysis. *Adv Ther*. marzo de 2021;38(3):1470–82.
14. Ahmad Y, Madhavan MV, Stone GW, Francis DP, Makkar R, Bhatt DL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. el 6 de junio de 2022;8(4):383–90.
15. Gager GM, Gelbenegger G, Jilma B, Von Lewinski D, Sourij H, Eyileten C, et al. Cardiovascular outcome in patients treated with SGLT2 inhibitors for heart failure: a meta-analysis. *European Heart Journal*. el 12 de octubre de 2021;42(Supplement\_1):ehab724.1051.
16. Qiu M, Ding L, Zhou H. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine*. el 12 de marzo de 2021;100(10):e25121.
17. Chen C, Peng H, Li M, Lu X, Huang M, Zeng Y, et al. Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure Benefit More From Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. el 25 de octubre de 2021;12:664533.
18. Wang M, Zhang Y, Wang Z, Liu D, Mao S, Liang B. The effectiveness of SGLT2 inhibitor in the incidence of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with type 2 diabetes



- mellitus/heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* mayo de 2022;14(5):1620–37.
19. Ali MU, Mancini GBJ, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S, et al. The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology.* agosto de 2022;38(8):1201–10.
  20. Starr JA, Pinner NA. The Impact of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Ann Pharmacother.* el 5 de agosto de 2023;10600280231189508.
  21. Ali MU, Mancini GBJ, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S, et al. The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *The Canadian journal of cardiology.* agosto de 2022;38(8):1201–10.
  22. Mishriky BM, Okunrintemi V, Jain S, Sewell KA, Powell JR, Cummings DM. Do GLP-1RAs and SGLT-2is reduce cardiovascular events in women with type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolism.* febrero de 2021;47(1):101160.
  23. Martínez-Vizcaíno V, Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Alfonso J, Caverro-Redondo I. Safety and Efficacy of SGLT2 Inhibitors: A Multiple-Treatment Meta-Analysis of Clinical Decision Indicators. *JCM.* el 19 de junio de 2021;10(12):2713.
  24. Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Front Med.* el 1 de noviembre de 2021;8:728089.
  25. Liu Y, An C, Liu P, Yang F, Zhao Q. Comparative safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure.* el 31 de diciembre de 2023;45(1):2217287.
  26. Qiu M, Ding L, Zhou H. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine.* el 12 de marzo de 2021;100(10):e25121.
  27. Dalui S, Chakraverty R, Yasmin N, Pattanaik S, Pandit K, Chatterjee S. Effects of DPP4 inhibitors on renal outcomes in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Endocr Metab.* 2021;25(4):283.
  28. Khodabandeh H, Bakhshizade Z, Taklif MH, Zaeri Fakhrabadi H, Alivand S, Alivand N, et al. Administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in kidney transplant



- patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Nephropathol.* el 19 de septiembre de 2023;12(4):e21477.
29. Paridari P, Jabermoradi S, Gholamzadeh R, Vazifekhah S, Vazirizadeh-Mahabadi M, Roshdi Dizaji S, et al. Can metformin use reduce the risk of stroke in diabetic patients? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* febrero de 2023;17(2):102721.
  30. Sim R, Chong CW, Loganadan NK, Fong AYY, Navaravong L, Hussein Z, et al. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med.* marzo de 2022;39(3):e14780.
  31. Kunutsor SK, Khunti K, Seidu S. Racial, ethnic and regional differences in the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *J R Soc Med.* el 21 de septiembre de 2023;01410768231198442.
  32. Doni K, Bühn S, Weise A, Mann NK, Hess S, Sönnichsen A, et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Drug Safety.* enero de 2022;13:204209862110723.
  33. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E, Mannucci E, et al. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* marzo de 2021;31(3):699–704.
  34. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2023.* *Diabetes Care.* el 1 de enero de 2023;46(Supplement\_1):S128–39.
  35. Cai X, Yang W, Gao X, Zhou L, Han X, Ji L. Baseline Body Mass Index and the Efficacy of Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. Giorgino F, editor. *PLoS ONE.* el 9 de diciembre de 2016;11(12):e0166625.



## 5. Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características

### 5.1. Generalidades del grupo terapéutico

Los elementos más importantes para decidir cual agente hipoglucemiante elegir son la edad, riesgo cardiovascular, IMC, complicaciones cardíacas y/o renales, meta de control glucémico deseado y recursos económicos o acceso a largo plazo de los medicamentos. (1)

Así, la primera línea de manejo depende de las comorbilidades, factores de riesgo y necesidades de manejo de glucemia, la cual incluye las **biguanidas** como lo es la metformina y modificación del estilo de vida (2). La metformina es una molécula derivada de la Galegina, un producto natural obtenido de la *Galena Officinalis*, químicamente son dos moléculas guanidina fusionadas con sustituyentes adicionales. (3) este fármaco es efectivo en la reducción media de HbA1c esperada del 1,3% al 2,0%. (4). Otro grupo farmacológico usado por décadas que ha mostrado eficacia en la reducción media de HbA1c esperada añadida a metformina 0,8%, si bien con pérdida de eficacia a medio plazo son las **sulfonilureas** (las comercializadas son glibenclamida, gliclazida y glimepirida) (4), estos fármacos se unen al receptor sulfonilurea 1 ubicado en el sitio regulador del canal  $K_{ATP}$ , donde ocurre un bloqueo de este canal y se inicia la señalización que promueve la liberación de insulina. Esta acción es independiente de los valores de glucosa, por lo tanto, constituye un riesgo de hipoglucemia en más del 10% de la población que consume esta clase de fármacos.(3), además debido al aumento de peso y posible incremento de mortalidad cardiovascular, no son una opción preferente. (4)

Otros medicamentos son apropiados para iniciar terapia en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o y/o enfermedad renal; tales como los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) con o sin metformina.

Los **análogos de GLP-1** tienen una potencia biológica de 4-6 veces superior a la del derivado de los inhibidores de DPP-4, además todos los aGLP-1 comparten resistencia a la acción de la DPP4, incorporando algunos de ellos otras características que contribuyen, además, a retardar su absorción y/o reducir su eliminación renal, aumentando su vida media. Pese a que aparentemente los aGLP1 actúan sobre el mismo receptor, existen diferencias en las características de sus efectos, dependiendo de que su acción sea más rápida o prolongada. Por ejemplo: los agonistas de acción más corta son exenatida y lixisenatida que ejercen un efecto más selectivo sobre la glucemia postprandial, no sólo por favorecer la secreción de insulina e inhibir el glucagón, sino también por retrasar el





vaciamiento gástrico. Los de acción más prolongada, como liraglutida, exenatida o dulaglutida, ejercen un efecto menos específico sobre el vaciamiento gástrico, pero comparativamente actúan más sobre la glucemia en ayunas, promoviendo efectos sobre la secreción de las células beta y alfa del islote.(4) La semaglutida tiene un 94% de homología de secuencia con el GLP-1 humano, que se sintetiza mediante técnicas de ADN recombinante y modificación química. Presenta una semivida prolongada de hasta una semana, dado por la unión a la albúmina que propicia una disminución del aclaramiento renal y protección frente a la degradación metabólica.(5)

El primer medicamento aprobado de este grupo fue la exenatida, la cual ha demostrado eficacia junto con la metformina y/o sulfonilureas al disminuir la HbA1c a 1% (3), la liraglutida, dulaglutida y semaglutida pueden reducir la hemoglobina glicosilada en 1,1%, 1,1% y 1,5% respectivamente. (4).

**Los bloqueadores del co-transportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2)** tales como dapagliflozina y empagliflozina tienen una potencia antihiper glucemiante, comparable o superior a otros fármacos orales, tanto secretagogos como sensibilizadores de la insulina. En general se consiguen reducciones de HbA1c a 0,5-1%. (4)

Otro grupo farmacológico usado para el tratamiento de la DM2 son los **Inhibidores de la dipeptidildipeptidasa-4 (DPP-4)**, donde la DPP4 es una enzima que se expresa en varios tejidos, tales como: hígado, riñón pulmón y el intestino delgado; que degrada rápidamente a GLP-1 y GIP, incretinas involucradas en la secreción de insulina y como consecuencia la normalización de niveles de azúcar en sangre, los medicamentos más usados y comercializados en Colombia son sitagliptina, linagliptina, vildagliptina y saxagliptina, los cuales inhiben la actividad catalítica de DPP-4 hasta en un 70-90% (3).

Por otro lado, **en cuanto a las insulinas y análogos**, se debe tener en cuenta que para iniciar la insulina, debe existir evidencia de catabolismo (pérdida de peso), presencia de hiperglucemia o cuando los niveles de HbA1c son mayores al 10% o niveles de glucosa en sangre muy altos ( $\geq 300$  mg/dL) (2).

La insulina humana se compone de dos cadenas. La cadena A (21 residuos de aminoácidos) y la cadena B con 30. Existen dos puentes disulfuro intercatenarios y uno intracatenario en la cadena A, que le confieren estabilidad a la estructura tridimensional de la molécula. El análogo de insulina lispro se diferencia de la insulina humana en sus dos residuos de aminoácido de la cadena B, lisina por prolina en la posición 28 y prolina por lisina en la posición 29. Normalmente cuando se administra insulina humana regular a nivel subcutáneo, ésta tiende a agregarse en forma de complejos hexámicos que retardan el paso al lecho circulatorio de cada molécula de insulina. No obstante, la inversión en la



secuencia de estos 2 aminoácidos de la cadena B de la insulina lispro produce eliminación de dos interacciones hidrofóbicas críticas presentes en la insulina humana regular, favoreciendo la disociación rápida de los hexámeros en monómeros de insulina lispro (que pasan más fácil al torrente circulatorio, consiguiéndose de esta forma un efecto hipoglucemiante de inicio casi inmediato). Es de anotar que el sitio de inyección también influye sobre la velocidad de absorción de la insulina lispro tal como sucede con la insulina humana regular, siendo el abdomen es el sitio de absorción más rápida y la región glútea el sitio de absorción más lenta (6).

Al iniciar terapia con insulinas se debe continuar con la metformina (siempre y cuando se tolere) para obtener beneficios glucémicos y metabólicos continuos (2). El tratamiento farmacológico se centra en el paciente considerando los efectos sobre la enfermedad cardiovascular, comorbilidades renales, riesgo de hipoglucemia, riesgos de eventos secundarios, impacto en el peso, costos y acceso. Así, la metformina tiene una alta eficacia, no produce hipoglucemia, es neutral para pérdida de peso y tiene beneficios potenciales sobre ECVA (enfermedad cardiovascular aterosclerótica) y neutral en falla cardiaca, los iSGLT2 tiene eficacia intermedia, no causan hipoglucemia, tiene efecto para pérdida de peso, beneficio para falla cardiaca y la empagliflozina en particular tiene beneficio para ECVA, los aGLP-1 tienen alta eficacia, no producen hipoglucemia, tienen efectos en la pérdida de peso, efecto neutral en falla cardiaca y beneficio de la dulaglutida, liraglutida y semaglutida en ECVA, los iDDP4, tienen eficacia intermedia, no causan hipoglucemia, y se considera neutral en efectos cardiovasculares, las sulfonilureas y las insulinas humanas y análogos; tienen una eficacia alta, sin embargo, este grupo de medicamentos causa hipoglucemia, tiene efectos en el aumento de peso y es neutral en los efectos cardiovasculares (2).

## 5.2. Principios activos que conforman el grupo terapéutico

En la identificación de tecnologías en salud del tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 se realizó una verificación en base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA); de los medicamentos con indicación aprobada en Colombia para esta condición de salud (7); luego se realizó verificación de las recomendaciones de tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 en los “Estándares de atención en diabetes-2023 Abreviado para proveedores de atención primaria de la Asociación Americana de Diabetes” (5).

Posteriormente se realizó una verificación por grupo ATC de las moléculas identificadas en las etapas anteriores, con el fin de comprobar la indicación de otros principios activos pertenecientes al mismo grupo ATC de las moléculas identificadas inicialmente y apoyar la búsqueda de los principios activos objeto del posicionamiento terapéutico, a través de la



búsqueda en el ATC/DDD Index 2023 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (8).

Para la inclusión de tecnologías en el posicionamiento terapéutico, inicialmente se valida que el medicamento se encuentre disponible en Colombia; para ello, se realizó verificación en la base de datos del INVIMA con corte a julio 2023 (7), incluyendo principios activos, cuyos expedientes fueran correspondientes a los estados comercializados de registros sanitarios con registros sanitarios vigentes (vigente, en trámite de renovación, temporalmente no comercializado vigente y temporalmente no comercializado - en trámite de renovación) y que su indicación sea autorizada para la Diabetes Mellitus tipo 2.

De acuerdo a lo anterior se hacen las siguientes aclaraciones:

No se incluyeron en este PT, los siguientes principios activos que no están comercializados en Colombia, tales como: clorpropamida, glimepirida\_rosiglitazona, pioglitazona\_alogliptina, metformina\_alogliptina, acarbosa, alogliptina y lixisenatida; por pérdida de fuerza ejecutoria del registro sanitario. Adicional, la glipezida, metformina\_canagliflozina, canagliflozina no se comercializan por registros vencidos y/o cancelados, la gliquidona y el miglitol por registro vencido y la rosiglitazona, pioglitazona, repaglinida y nateglinida por tener registros vencidos y con pérdida de fuerza ejecutoria. Dentro de sus grupos farmacológicos se resalta que las clorpropamida, gliquidona pertenecen al grupo de sulfonilureas, las rosiglitazona, pioglitazona son tiazolidinedionas, la alogliptina es un inhibidor de la DDP-4, la canagliflozina es un iSGLT-2, la lixisenatida es un aGLP-1, el miglitol corresponde como inhibidor de las alfa-glucosidasas y la repaglinida y nateglinida pertenecen al grupo de las meglitinidas.

En la Tabla 5-1, se muestra en forma detallada las agrupaciones de los medicamentos incluidos en la evaluación; en esta tabla la clasificación de las moléculas se realiza con base a la clasificación ATC en el sistema de codificación farmacológica, la cual se estructura en el primer nivel A que describe el grupo anatómico principal que corresponde al tracto alimentario y metabolismo, el segundo nivel corresponde al subgrupo terapéutico A10 (fármacos usado en diabetes), con un tercer nivel A10B para los subgrupos farmacológicos (medicamentos que reducen la glucosa en sangre, excluida las insulinas) y A10A (para insulinas y análogos), un cuarto nivel para los subgrupos químicos, tales como A10BA que corresponde a las biguanidas y un quinto nivel correspondiente al principio activo, como por ejemplo A10BA02 para la metformina. Además, para el grupo de insulinas se clasifican en el cuarto nivel por el tipo de acción del medicamento (acción corta, acción intermedia, acción intermedia o prolongada combinadas con acción rápida y acción prolongada). Sin embargo, para los grupos terapéuticos de insulinas según el tipo de administración (prandial, basal) su tipo de acción puede agrupar varios grupos ATC.



Tabla 5-1 Antidiabéticos empleados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus 2

Tipo de antidiabético	Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC	
Medicamentos para reducir glucosa en sangre, excluyendo insulinas	Biguanidas	Metformina	A10BA02	
		Glibenclamida	A10BB01	
	Sulfonilureas	Gliclazida	A10BB09	
		Glimepirida	A10BB12	
		Sitagliptina	A10BH01	
	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Vildagliptina	A10BH02	
		Saxagliptina	A10BH03	
		Linagliptina	A10BH05	
		Gemigliptina	A10BH06	
		Evogliptina	A10BH07	
	Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)	Exenatida	A10BJ01	
		Liraglutida	A10BJ02	
		Dulaglutida	A10BJ05	
		Semaglutida	A10BJ06	
	Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)	Dapagliflozina	A10BK01	
Empagliflozina		A10BK03		
Combinaciones de medicamentos orales para reducir glucosa en sangre	Metformina y sulfonilureas	Metformina_glibenclamida	A10BD02	
		Metformina_glimepirida	A10BD02	
		Metformina_sitagliptina	A10BD07	
	Metformina e inhibidores de DPP-4	Metformina_vildagliptina	A10BD08	
		Metformina_saxagliptina	A10BD10	
		Metformina_linagliptina	A10BD11	
		Metformina_gemigliptina	A10BD18	
	Metformina con inhibidor de SGLT2	Metformina_dapagliflozina	A10BD15	
		Metformina_empagliflozina	A10BD20	
Insulinas y análogos para inyección, de acción rápida	Inhibidor DPP-4 e inhibidor de SGLT2	Linagliptina_empagliflozina	A10BD19	
		Insulinas de administración prandial (antes de cada comida)	Insulina humana regular	A10AB01
			Insulina lispro	A10AB04
			Insulina asparta	A10AB05
			Insulina glulisina	A10AB06
Insulinas y análogos para inyección, de acción intermedia	Insulinas de administración basal (en ayunas)	Insulina humana isofana (insulina NPH)	A10AC01	
Insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo normal		Insulina Glargina (U-100)	A10AE04	
		Insulina Detemir	A10AE05	
Insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo ultraprolongada (o ultralenta)		Insulina Glargina (U-300)	A10AE04	
		Insulina Degludec	A10AE06	
Análogos en combinación con agonistas selectivos del receptor del GLP-1	Insulinas combinadas con GLP-1	Insulina Glargina_lixisenatida	A10AE54	
		Insulina degludec_liraglutida	A10AE56	



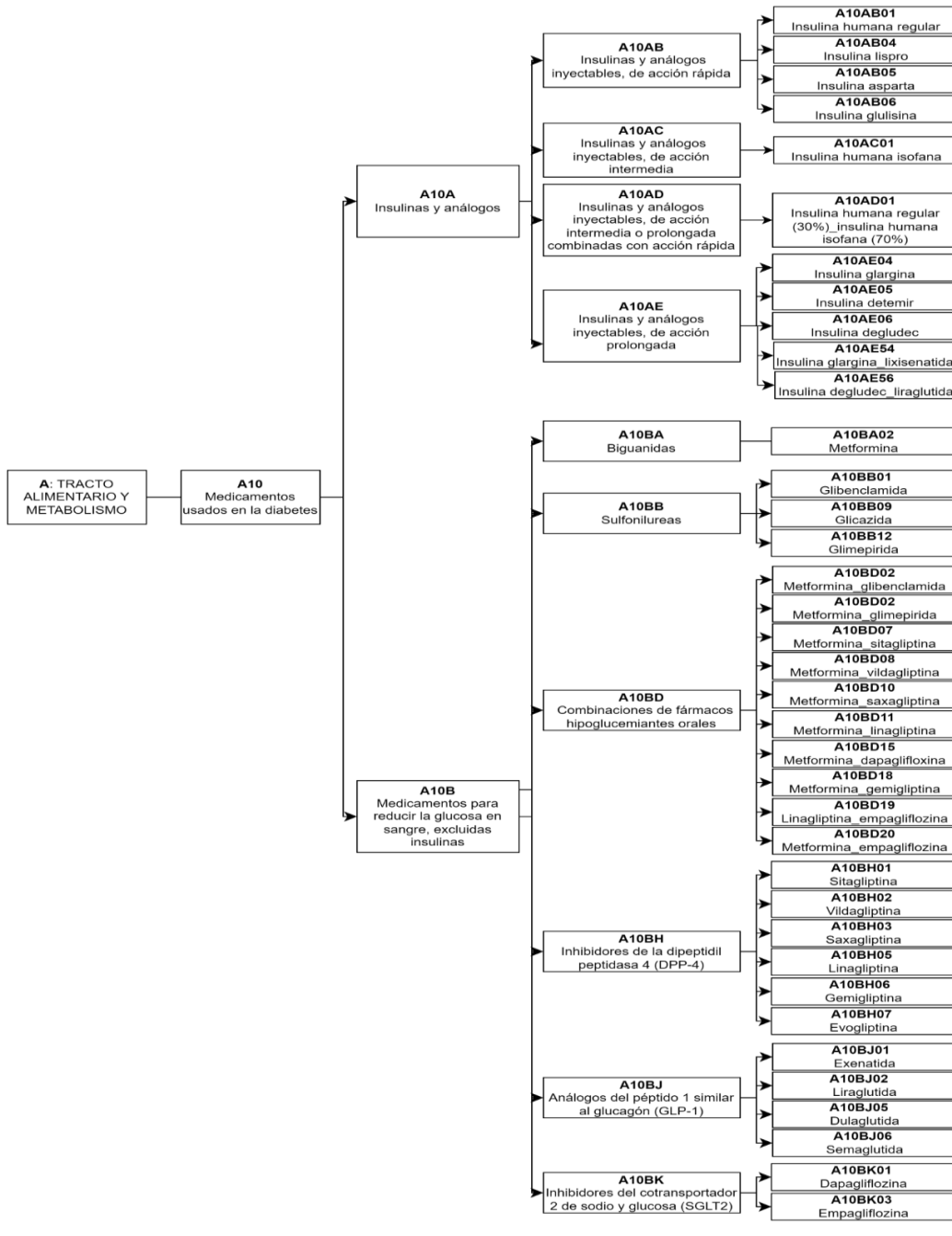
Tipo de antidiabético	Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC
	(por titulación de basal, sin alcanzar objetivos)		
Intermedia o prolongada en combinación con rápida (premezclada)	Insulinas premezcladas (alternativa de cobertura desde basal hasta prandial)	insulina humana regular (30%) insulina humana isofana (70%)	A10AD01

Fuente: elaboración propia a partir de ATC/DDD Index 2023 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (8)

En la Figura 5-1 se esquematizan los principios activos para el tratamiento de DM2, de acuerdo con su clasificación ATC.



Figura 5-1 Agrupación ATC de los medicamentos empleados en el tratamiento de la DM2 (Grupo A: tracto alimentario metabolismo)



Fuente: elaboración propia a partir de ATC/DDD Index 2023 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (8)



### 5.3. Mecanismos de acción

#### Biguanidas

La *metformina* disminuye la producción hepática de glucosa, por inhibición de gluconeogénesis (3), disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina (aumenta la captación y utilización periférica de glucosa). (9) La metformina inhibe específicamente al complejo de la cadena respiratoria I en las mitocondrias de manera reversible no competitiva. Se ha observado que metformina activa la cinasa activada por AMP, la cual está envuelta en la inhibición de enzimas cruciales en la gluconeogénesis. Además, la metformina incrementa los niveles de AMP intracelular lo que disminuye la gluconeogénesis estimulada por glucagón en el hígado (3).

#### Sulfonilureas

La *glibenclamida*, *glicazida* y *glimepirida* tienen un mecanismo de acción estimulan la liberación de insulina de las células beta pancreáticas; reduce la producción de glucosa del hígado; La sensibilidad a la insulina aumenta en los sitios objetivo periféricos. (9) Su función es mediante el cierre de los canales K-ATP en la membrana de las células beta estimulando la secreción de insulina, pero no su síntesis, cuyo mecanismo es independiente de los niveles de glucosa plasmática, lo que condiciona riesgo de hipoglucemia (este riesgo, sumado al aumento de peso y un posible incremento de mortalidad cardiovascular. no son la mejor opción para quienes tengan alto riesgo de hipoglucemia). (4) Las sulfonilureas disponibles se asocian de forma variable con eventos de hipoglucemia moderada del 20 al 40% y grave del 1 al 7%. Además, que alteran el preconditionamiento isquémico, lo cual las contraindica en pacientes con enfermedad coronaria (excepto la gliclazida) (10).

#### Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

La *sitagliptina*, *vildagliptina*, *saxagliptina*, *linagliptina*, *gemigliptina* son análogos de estos péptidos (10) que inhibe la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), lo que produce niveles prolongados de incretina activa. Las hormonas incretinas (p. ej., el péptido 1 similar al glucagón [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]) regulan la homeostasis de la glucosa al aumentar la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas y suprimir la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas. La disminución de la secreción de glucagón da como resultado una disminución de la producción hepática de glucosa. En circunstancias fisiológicas normales, el intestino libera hormonas incretinas a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a una comida; Las hormonas incretinas son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4. (9) Estas moléculas están indicadas en monoterapia o en terapia combinada en situaciones



especiales, tales como intolerancia a metformina, enfermedad renal crónica (TFG menor de 30 ml/minuto), insuficiencia hepática leve a moderada, entre otros (10).

A su vez la *evogliptina* inhibe la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-4), lo que produce niveles prolongados de incretina activa. Donde la enzima DPP-4 degrada rápidamente las hormonas incretinas péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Estas hormonas regulan la homeostasis de la glucosa aumentando la secreción de insulina de las células beta pancreáticas y disminuyendo la secreción de glucagón. Otras acciones incluyen la promoción del almacenamiento de glucógeno y la disminución del vaciado gástrico (9).

### **Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)**

La *empagliflozina* y *dapagliflozina* actúan al inhibir el cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) en los túbulos renales proximales (9), induciendo glucosuria. Así, el riñón contribuye, por tanto, a la homeostasis de la glucosa a través de 3 mecanismos: gluconeogénesis, consumo de glucosa para satisfacer las necesidades energéticas renales y reabsorción en el túbulo proximal, siendo esta última la de mayor importancia. En condiciones fisiológicas, con una tasa de filtración glomerular normal, más del 99% de la glucosa filtrada se reabsorbe si la glucemia plasmática es menor de 180 mg/dL, cuando se excede esta concentración, el riñón empieza a excretar más glucosa (4). Es de resaltar que la glucosuria inducida por los iSGLT2 promueve una leve diuresis y pérdida de calorías, lo que lleva a reducciones leves en el peso corporal, reducción importante en la presión arterial (sobre todo en la sistólica); así como efectos favorables sobre la rigidez arterial, lo cuales son posibles factores determinantes de los resultados positivos para los pacientes (10).

### **Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)**

La *exenatida* y *liraglutida* son análogos de la hormona incretina (péptido 1 similar al glucagón o GLP-1), secretado por células L entero-endocrinas, posterior a la ingesta de alimentos (10), que aumenta la secreción de insulina dependiente de la glucosa, disminuye la secreción inadecuada de glucagón, aumenta el crecimiento/replicación de las células B, retarda el vaciado gástrico y disminuye la ingesta de alimentos. La administración de *exenatida* produce disminuciones de la HbA1c de aproximadamente 0,5% a 1% (liberación inmediata) o de 1,5% a 1,9% (liberación prolongada). La administración de *liraglutida* produce una disminución de la HbA1c de aproximadamente 1%. (9). La *dulaglutida* es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón humano (GLP-1) y aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa y retarda el vaciado gástrico (9). Y la *semaglutida* es un agonista selectivo del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa, disminuye la secreción





inadecuada de glucagón y retarda el vaciamiento gástrico; También actúa en las áreas del cerebro involucradas en la regulación del apetito y la ingesta calórica (9). La expresión del receptor para GLP-1 en el endotelio vascular y en las células del músculo liso tiene un impacto favorable demostrado a nivel cardiovascular, peso corporal, presión arterial, función endotelial y lipoproteínas de baja densidad (10).

### **Insulinas y análogos para inyección**

La *insulina humana regular*, *insulina lispro*, *insulina aspart*, *insulina glulisina*, *Insulina humana isofana (insulina NPH)*, *insulina glargina*, *insulina detemir*, *insulina degludec* se administran directamente en especial en pacientes en los que fracasa la secreción endógena por la célula  $\beta$ . Ya que disminuyen la producción de glucosa por el hígado y favoreciendo la utilización periférica de glucosa (4). La insulina actúa a través de receptores específicos unidos a la membrana en los tejidos diana para regular el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y las grasas (los órganos diana incluyen el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo). Dentro del hígado, la insulina estimula la síntesis de glucógeno hepático. La insulina promueve la síntesis hepática de ácidos grasos, que se liberan a la circulación en forma de lipoproteínas. Los efectos de la insulina en el músculo esquelético incluyen una mayor síntesis de proteínas y una mayor síntesis de glucógeno. La insulina estimula la síntesis y actividad de la lipoproteína lipasa; esto da como resultado la hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos libres y el almacenamiento de ácidos grasos libres en los adipocitos, lo que reduce los niveles de triglicéridos circulantes. Además, la insulina estimula la absorción celular de aminoácidos y aumenta la permeabilidad celular a varios iones, incluidos potasio, magnesio y fosfato. Al activar las ATPasas de sodio-potasio, la insulina promueve el movimiento intracelular de potasio. Los productos de insulina, normalmente secretados por el páncreas, se fabrican para uso farmacológico mediante tecnología de ADN recombinante utilizando *E. coli* o *Saccharomyces cerevisiae*. La insulina regular tiene una estructura idéntica a la de la insulina humana nativa.

Hay diferentes tipos de insulina según las características del comienzo de la acción farmacológica, el pico de máxima acción y su duración (4). Por ejemplo, la insulina regular es un análogo de la insulina de acción corta. La insulina asparta es de acción corta y se diferencia de la insulina humana por contener ácido aspártico en la posición B28 en comparación con la prolina que se encuentra en la insulina humana. La insulina glulisina es de acción corta y se diferencia de la insulina humana por contener lisina y ácido glutámico en las posiciones B3 y B29, respectivamente, en comparación con la asparagina y la lisina que se encuentran en B3 y B29 en la insulina humana. La insulina NPH, una suspensión isófana de insulina humana, es una insulina de acción intermedia. La insulina glargina se diferencia de la insulina humana al agregar dos argininas al extremo C de la cadena B



además de contener glicina en la posición A21 en comparación con la asparagina que se encuentra en la insulina humana. La insulina glargina es un análogo de la insulina de acción prolongada. La insulina detemir es de acción prolongada y se diferencia de la insulina humana por la omisión de treonina en la posición B30 y la adición de una cadena de ácido graso C14 al aminoácido ubicado en la posición B29. La insulina degludec es un análogo de la insulina humana de acción prolongada que se diferencia de la insulina humana por la omisión del aminoácido treonina en la posición B-30 de la cadena B y la posterior adición de una cadena lateral compuesta de ácido glutámico y un ácido graso C16 (9). Las insulinas se asocian a un mayor riesgo de hipoglucemias y aumento de peso (hasta 6 kg en 2 años). No obstante, los análogos de insulina basal (glargina U100 y U300, detemir, degludec) han demostrado menor riesgo de hipoglucemias (especialmente las nocturnas) en comparación con la insulina humana NPH, por ello, son de elección para el inicio de insulinización (4).

#### 5.4. Esquemas de dosificación

En el “PT\_2023\_DM2\_Anexo H\_Suplemento de Tecnología”, se relaciona el detalle del cálculo de dosis anuales de estos medicamentos.

En la Tabla 5-2 se presentan los esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Tabla 5-2 Esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento de la DM2

Subgrupo Químico	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
Biguanidas	Metformina	A10BA02	Dosis máxima día 2g Dosis inicial: Oral: 500 mg una o dos veces al día u 850 mg una vez al día. Dosis de mantenimiento: Oral: 1 g dos veces al día o 850 mg dos veces al día. Para minimizar eventos adversos gastrointestinales usar 250 mg o 500 mg o 850 mg cada 12h, aumento progresivo de la dosis semanal para mejorar tolerancia gastrointestinal.
Combinaciones	Metformina_dapagliflozina	A10BD15	Dosis máxima: dapagliflozina 10 mg/metformina 2 g día. Dosis inicial: dapagliflozina 5 mg día, 5 mg/metformina 500 mg día a dapagliflozina 10 mg/metformina 2 g día.
Combinaciones	Metformina_empagliflozina	A10BD20	Dosis máxima: Empagliflozina 25 mg/metformina 2 g día, administrado en 2 dosis Dosis inicial: Empagliflozina 10 mg/día administrado en 2 dosis
Combinaciones	Metformina_glibenclamida	A10BD02	Dosis máxima: 2g de metformina y 20mg de glibenclamida Dosis inicial: Glibenclamida 2,5mg/metformina 500 mg una o dos veces al día o 5mg/500mg dos veces al día



Subgrupo Químico	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
Combinaciones	Metformina_glimepirida	A10BD02	Dosis máxima: 2g de metformina y 8mg de glimepirida Dosis inicial: Glimepirida 2 mg/metformina 500 mg día en 1 o 2 dosis Glimepirida 2 mg/metformina 1 g día; ajustar gradualmente Glimepirida 2 a 4 mg y metformina 1 g dos veces al día
Combinaciones	Metformina_linagliptina	A10BD11	Dosis inicial: <b>Pacientes que toman metformina oral:</b> Linagliptina 5 mg día más la dosis diaria actual de metformina administrada en 2 dosis diarias divididas (liberación inmediata) o una vez al día (liberación prolongada). <b>Pacientes que no toman metformina oral:</b> Linagliptina 5 mg/metformina 1 g por día administrados en 2 dosis diarias divididas (liberación inmediata) o una vez al día (liberación prolongada).
Combinaciones	Metformina_saxagliptina	A10BD10	Formulación de liberación prolongada: <b>Pacientes que toman metformina sin saxagliptina - dosis inicial:</b> Saxagliptina 2,5 a 5 mg día más la dosis diaria actual de metformina administrada una vez al día. <b>Pacientes que toman saxagliptina 5 mg/día sin metformina:</b> Saxagliptina 5 mg/metformina 500 mg administrados una vez al día. Pacientes que toman saxagliptina 2,5 mg/día más metformina ≤1 g/día: Saxagliptina 2,5 mg/metformina 1 g administrado una vez al día. Dosis máxima: 2g metformina y 100mg sitagliptina Dosis inicial:
Combinaciones	Metformina_sitagliptina	A10BD07	<b>Pacientes que toman metformina oral:</b> Sitagliptina 100 mg día más la dosis diaria actual de metformina administrada en 2 dosis diarias divididas (liberación inmediata) o una vez al día (liberación prolongada). Pacientes que actualmente toman metformina 1,7 g/día (850 mg dos veces al día) donde no se dispone de una forma farmacéutica equivalente, utilice una dosis inicial de sitagliptina 100 mg/metformina 2 g por día. <b>Pacientes que no toman metformina oral:</b> Sitagliptina 100 mg/metformina 1 g día administrados en 2 dosis diarias divididas (liberación inmediata) o una vez al día (liberación prolongada).
Combinaciones	Metformina_vildagliptina	A10BD08	<b>Pacientes sin tratamiento previo oral:</b> vildagliptina 50 mg/metformina 500mg día. <b>Pacientes no controlados adecuadamente con metformina (como monoterapia o en combinación con una sulfonilurea o insulina) oral:</b> vildagliptina 50 mg dos veces al día más la dosis diaria actual de metformina administrada en 2 dosis diarias divididas equitativamente. <b>Pacientes que cambian de metformina y vildagliptina en comprimidos separados oral:</b> utilizar la misma dosis diaria de metformina y vildagliptina, administrada en 2 dosis divididas igualmente.



Subgrupo Químico	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
Sulfonilureas	Glibenclamida	A10BB01	Dosis máxima 20mg día Dosis inicial: 1.25 a 5 mg Dosis de mantenimiento: 2.5 - 10 mg/día en 1 o 2 dosis divididas
Sulfonilureas	Gliclazida	A10BB09	Dosis máxima: 120 mg/día Dosis inicial: 30 mg una vez al día con la primera comida principal. Ajuste de dosis: puede aumentar la dosis en incrementos de 30 mg cada 1 a 4 semanas si es necesario para alcanzar los objetivos glucémicos. Dosis de mantenimiento habitual: 30 a 60 ma/día Dosis máxima: 8 mg día
Sulfonilureas	Glimepirida	A10BB12	Dosis inicial: 1 - 2 mg día Dosis de mantenimiento: 2 - 4 mg día, los 8 mg día pueden ser administrados en 1 o 2 dosis
Inhibidores de (DPP-4)	Sitagliptina	A10BH01	Dosis máxima: 100 mg día
Inhibidores de (DPP-4)	Vildagliptina	A10BH02	Dosis máxima: 100 mg día Dosis inicial: 50 mg día o 2 veces al día
Inhibidores de (DPP-4)	Saxagliptina	A10BH03	Dosis máxima: 2.5 - 5 mg día
Inhibidores de (DPP-4)	Linagliptina	A10BH05	Dosis máxima: 5 mg día
Combinaciones	Linagliptina_empaglifozina	A10BD19	Dosis máxima: Empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg día Dosis inicial: Empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg día
Inhibidores de (DPP-4)	Gemigliptina	A10BH06	Dosis máxima 50mg día
Inhibidores de (DPP-4)	Evogliptina	A10BH07	Dosis máxima: 5mg día
Análogos de GLP-1	Exenatida	A10BJ01	Liberación prolongada: 2 mg una vez a la semana.
Análogos de GLP-1	Liraglutida	A10BJ02	<b>Liraglutida para el manejo de la DM tipo 2:</b> no debe superar la dosis diaria de 1,8 mg; la dosis inicial es de 0,6 mg de liraglutida al día. Transcurrida al menos una semana, debe incrementarse la dosis a 1,2 mg. Es posible aumentar la dosis a 1,8 mg para lograr así una nueva mejora del control glucémico.
Análogos de GLP-1	Dulaglutida	A10BJ05	Dosis Inicial: 0,75 mg una vez a la semana; puede aumentar a 1,5 mg una vez por semana después de 4 a 8 semanas si es necesario para alcanzar los objetivos glucémicos. Si se necesita un control glucémico adicional, se puede aumentar aún más a 3 mg una vez a la semana después de al menos 4 semanas con la dosis semanal de 1,5 mg y luego a un máximo de 4,5 mg una vez a la semana después de al menos 4 semanas con la dosis semanal de 3 mg.



Subgrupo Químico	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
Análogos de GLP-1	Semaglutida	A10BJ06	<b>Semaglutida solución inyectable:</b> La dosis inicial es 0,25 mg una vez a la semana. Después de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0,5 mg una vez a la semana. Transcurridas al menos 4 semanas con una dosis de 0,5 mg una vez a la semana, esta se puede incrementar a 1 mg una vez a la semana para mejorar aún más el control glucémico. Después de un mínimo de 4 semanas con una dosis de 1 mg una vez a la semana, la dosis se puede aumentar a 2 mg una vez a la semana para mejorar aún más el control glucémico.
Análogos de GLP-1	Semaglutida	A10BJ06	<b>Semaglutida tabletas:</b> la dosis inicial es de 3 mg una vez al día durante un mes. Al cabo de un mes, la dosis se debe aumentar a una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Transcurrido al menos un mes con una dosis de 7 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día para mejorar aún más el control glucémico. La dosis diaria máxima recomendada es 14 mg. Tener en cuenta que para la administración oral del medicamento y garantizar su absorción debe estar el paciente en ayuno entre 6-8 horas, tomar medio vaso de agua (no > 120 ml) porque si el volumen es mayor no se disuelven bien, además, se debe esperar 30 minutos post dosis de otros medicamentos.
Inhibidores de SGLT2	Dapagliflozina	A10BK01	Dosis máxima: 10mg/día
Inhibidores de SGLT2	Empagliflozina	A10BK03	Dosis máxima: 25mg/día
Combinaciones	Metformina_gemigliptina	A10BD18	Dosis Máxima: Gemigliptina 50 mg/metformina 2 g por día. Dosis inicial: deben basarse en la dosis actual de gemigliptina y metformina; aumente la dosis gradualmente según la respuesta y la tolerabilidad. <b>Pacientes que no toman metformina oral:</b> dosis Inicial de Gemigliptina 50 mg y metformina 500 mg una vez al día.
Insulinas de administración prandial (antes de cada comida)	Insulina humana regular	A10AB01	Dosis subcutánea: 0,2 a 1,5 unidad/kg/día. Dosis inicial intravenosa: 0,14 unidades/kg/h por infusión IV continua, o alternativamente 0,1 unidades/kg en bolo IV seguido de 0,1 unidad/kg/h por infusión IV continúa. Si en la primera hora, la glucosa en sangre no disminuye por lo menos un 10%: dar una dosis de 0,14 unidades/kg en bolo IV y luego continuar la velocidad de infusión anterior.
Insulinas de administración prandial (antes de cada comida)	Insulina lispro	A10AB04	Dosis inicial subcutánea: 10 unidades y se puede aumentar en incrementos semanales de 5 a 10 unidades hasta lograr valores de glucosa en sangre de 120 mg/dl. Mantenimiento: Según titulación que logre valores de glucosa en sangre de 120 mg/dl.
Insulinas de administración prandial	Insulina asparta	A10AB05	Dosis subcutánea: 0,5 – 1 unidad/kg/día. Dosis intravenosa: 0,05 a 1 unidad/ml/día.



Subgrupo Químico	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
Insulinas de administración prandial	Insulina glulisina	A10AB06	Dosis subcutánea: 0,5 – 1 unidad/kg/día. Dosis intravenosa: Dosis: 0,05 – 1 unidad/kg/día.
Insulinas de administración basal (en ayunas)	Insulina humana isofana (insulina NPH)	A10AC01	Dosis inicial: 10 UI/día o 0,1 a 0,2 unidades/kg/día administradas como dosis única (generalmente antes de acostarse). En pacientes con HbA 1c >8%, glucosa en ayunas >250 mg/dL o resistencia a la insulina, se recomiendan 0,2 a 0,3 unidades/kg/día. Algunos expertos utilizan un mínimo de 10 unidades/día y no superan las 20 unidades/día para la dosis inicial.
Insulinas de administración basal (en ayunas)	Insulina Glargina (U-100)	A10AE04	Dosis inicial: 10 unidades una vez al día o 0,1 a 0,2 unidades/kg una vez al día. En pacientes con HbA 1c >8%, glucosa plasmática en ayunas >250 mg/dL o resistencia a la insulina, se recomienda 0,2 a 0,3 unidades/kg/día. Algunos expertos utilizan un mínimo de 10 unidades/día y no superan las 20 unidades/día para la dosis inicial.
Insulinas de administración basal (en ayunas)	Insulina Detemir	A10AE05	Dosis Inicial subcutánea: 10 unidades o 0,1 a 0,2 unidades/kg una vez al día por la noche o en 2 dosis divididas al día. En pacientes con HbA 1c >8%, glucosa plasmática en ayunas >250 mg/dL o resistencia a la insulina, se recomienda 0,2 a 0,3 unidades/kg/día. Algunos expertos utilizan un mínimo de 10 unidades/día y no superan las 20 unidades/día para la dosis inicial.
Insulinas de administración basal (en ayunas)	Insulina Glargina (U-300)	A10AE04	Dosis inicial: 10 unidades una vez al día o 0,1 a 0,2 unidades/kg una vez al día. En pacientes con HbA 1c >8%, glucosa plasmática en ayunas >250 mg/dL o resistencia a la insulina, se recomienda 0,2 a 0,3 unidades/kg/día. Algunos expertos utilizan un mínimo de 10 unidades/día y no superan las 20 unidades/día para la dosis inicial.
Insulinas de administración basal (en ayunas)	Insulina Degludec	A10AE06	Dosis de entre 0,3-0,6 UI/kg/día por vía subcutánea (dosis orientativa al inicio de la insulinización, adaptar a las necesidades insulínicas de cada paciente según corresponda). La dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguida de ajustes individuales en la dosis.



Subgrupo Químico	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
Insulinas combinadas con GLP-1 (por titulación de basal, sin alcanzar objetivos)	Insulina Glargina_lixisenatida	A10AE54	Dosis máxima: 60 unidades (insulina glargina 60 unidades/lixisenatida 20 mcg)/día Insulina glargina 100 unidades/lixisenatida 33 mcg por ml en pluma inyectora (pluma de "30 a 60"): <b>Dosis inicial subcutánea</b> Nota: Suspenda la terapia con insulina basal o un agonista de GLP-1 antes de iniciar el producto combinado. <b>Pacientes que no han recibido insulina basal o un agonista de GLP-1, o que actualmente toman un agonista de GLP-1 o &lt;30 unidades de insulina basal/día:</b> 15 unidades (insulina glargina 15 unidades/lixisenatida 5 mcg) una vez al día. <b>Pacientes que actualmente reciben de 30 a 60 unidades de insulina basal/día, con o sin un agonista de GLP-1:</b> 30 unidades (30 unidades de insulina glargina/10 mcg de lixisenatida) una vez al día.
Insulinas combinadas con GLP-1 (por titulación de basal, sin alcanzar objetivos)	Insulina degludec_liraglutida	A10AE56	Dosis Máxima: 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1,8 mg de liraglutida). <b>Dosis Inicial</b> <b>Pacientes que no han recibido insulina basal o un agonista de GLP-1:</b> 10 unidades (insulina degludec 10 unidades/liraglutida 0,36 mg) una vez al día. <b>Pacientes que actualmente reciben insulina basal o un agonista de GLP-1:</b> 16 unidades (insulina degludec 16 unidades/liraglutida 0,58 mg) una vez al día.
Insulinas premezcladas (alternativa de cobertura)	insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)	A10AD01	Dosis inicial de 0,1-0,3 U/kg/día en diabéticos no obesos y 0,5-0,7 U/kg/día en obesos. Se administra en 1 o 2 dosis diarias.

Fuente: elaboración propia a partir de Lexicomp (9), Asociación española de pediatría (11), EMA (12) y los Estándares de atención en diabetes-2022 Abreviado para proveedores de atención primaria de la Asociación Americana de Diabetes (2) y validación con expertos.

## 5.5. Eventos adversos

El detalle de la información de los eventos adversos de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo de Diabetes Mellitus tipo 2, se encuentra en el "PT\_2023\_DM2\_Anexo\_H\_Suplemento de Tecnología", donde se presenta el "consolidado de eventos adversos reportados para los medicamentos". Dicha información se obtuvo a partir de la consulta en base de datos de Lexicomp(9), Medscape (13), Drugs.com (14), el vademécum de IQB.es (15) y reportes de la EMA (12).

Si bien todos los medicamentos pueden producir eventos adversos, es importante conocer los riesgos asociados previamente a la formulación del medicamento. Para ello, se detalla en esta sección los eventos adversos por principio activo con el fin de facilitar su consulta



por parte de los profesionales de la salud involucrados en la prescripción y que a su vez ayude a la utilización de tecnologías en salud teniendo en cuenta la seguridad del paciente.

## 5.6. Interacciones medicamentosas

En la Tabla 5-3 se detalla información relacionada con las interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de la DM2. Esta información fue consultada en las bases de datos de Lexicomp (9) cuyo objetivo es informar a los prescriptores sobre la existencia de interacciones que, por su relevancia clínica, constituyen un factor primordial en lo que se refiere a la alteración de la terapéutica, lo cual pueden influir en la toma de decisiones en el momento de la formulación. Así, tener en cuenta esta información; puede contribuir a la optimización de la terapia farmacológica del paciente.

**Tabla 5-3 Interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2<sup>3</sup>**

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiability
<b>Biguanidas - Metformina</b>			
Alcohol (etílico) Depende de la dosis y etiquetado internacional	X: evitar combinación (el alcohol (etílico) puede potenciar el efecto adverso/tóxico de metformina, específicamente, la ingesta excesiva de alcohol (aguda o crónica) puede potenciar el riesgo de acidosis láctica).	Importante	Buena
Cimetidina	D: considerar modificación de la terapia, potencial incremento de las concentraciones séricas de metformina	Mayor	Excelente
Dolutegravir	D: considerar modificación de la terapia, potencial incremento de las concentraciones séricas de metformina	Moderada	Buena
<b>Sulfonilureas – Interacciones aplicables a todo el grupo (glibenclámda, gliclazida, glimepirida)</b>			
Inhibidores de la DPP4	D: considerar modificación de la terapia (potenciación efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas)	Moderada	Buena
Inhibidores de SGLT2	D: considerar modificación de la terapia (potenciación efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas)	Moderada	Aceptable
<b>Sulfonilureas – Glibenclámda</b>			
Bosentán	X: evitar combinación (puede potenciarse el efecto hepatotóxico de bosentán, adicionalmente se puede presentar disminución de concentraciones séricas tanto de bosentán como de las sulfonilureas)	Importante	Buena
<b>Inhibidores de la DPP-4 - Comunes a todo el grupo (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, gemigliptina, evogliptina)</b>			
Sulfonilureas	D: considerar modificación de la terapia (potenciación del efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas)	Moderada	Buena
Insulinas <sup>4</sup>	D: considerar modificación de la terapia (potenciación del efecto hipoglucemiantes de las insulinas)	Moderada	Aceptable
<b>Inhibidores de la DPP-4 – Interacciones reportadas solo para saxagliptina</b>			

<sup>3</sup> Para las combinaciones tener en cuenta las interacciones reportadas para los fármacos de forma individual o dentro de su respectivo grupo farmacológico

<sup>4</sup> Entre estas se incluye insulina aspart; Insulina degludec; Insulina detemir; insulina glargina; insulina glulisina; insulina lispro; insulina NPH; insulina regular





Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Inhibidores fuertes del CYP3A4 <sup>5</sup>	D: considerar modificación de la terapia (posible aumento de concentraciones séricas de saxagliptina)	Moderada	Buena
<b>Inhibidores de la DPP-4 – Interacciones reportadas solo para linagliptina</b>			
Inductores fuertes del CYP3A4 <sup>6</sup>	D: considerar modificación de la terapia (posible disminución de las concentraciones séricas de linagliptina)	Moderada	Buena
<b>Inhibidores de la DPP-4 – Interacciones reportadas solo para gemigliptina</b>			
Inductores fuertes del CYP3A4 <sup>6</sup>	X: evitar combinación (disminución de las concentraciones séricas del metabolito activo de gemigliptina)	Moderada	Buena
<b>Análogos de GLP-1 – Comunes a todo el grupo (exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaglutida)</b>			
Otros análogos de GLP-1 <sup>7</sup>	X: evitar combinación (potenciación del efecto adverso/tóxico de los análogos de GLP-1)	Moderada	Aceptable
Sulfonilureas	D: considerar modificación de la terapia (potenciación del efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas)	Moderada	Aceptable
Insulinas <sup>4</sup>	D: considerar modificación de la terapia (potenciación del efecto hipoglucemiantes de las insulinas)	Moderada	Aceptable
<b>Análogos de GLP-1 (interacciones reportadas solo para exenatida)</b>			
Anticonceptivos hormonales	D: considerar modificación de la terapia (los anticonceptivos hormonales pueden disminuir el efecto terapéutico de exenatida. Exenatida puede disminuir la concentración sérica de anticonceptivos hormonales)	Importante	Buena
<b>Inhibidores de SGLT-2 – Comunes a todo el grupo (dapagliflozina, empagliflozina)</b>			
Sulfonilureas	D: considerar modificación de la terapia (potenciación del efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas)	Moderada	Aceptable
Insulinas <sup>4</sup>	D: considerar modificación de la terapia (potenciación del efecto hipoglucemiantes de las insulinas)	Moderada	Aceptable
<b>Insulinas – Comunes a todo el grupo (insulina humana regular, insulina lispro, insulina asparta, insulina glulisina, insulina NPH, insulina glargina, insulina detemir, degludec)</b>			
Inhibidores de la DPP4	D: considerar modificación de la terapia (potenciación del efecto hipoglucemiante de las insulinas)	Moderada	Aceptable
Inhibidores de SGLT2	D: considerar modificación de la terapia (potenciación del efecto hipoglucemiante de las insulinas)	Moderada	Aceptable
Análogos de GLP-1	D: considerar modificación de la terapia (potenciación del efecto hipoglucemiante de las insulinas)	Moderada	Aceptable

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp (9).

## 5.7. Información de vigilancia postcomercialización

La información sobre la búsqueda de vigilancia postcomercialización de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo de la Diabetes Mellitus tipo, se encuentran en el “PT\_2023\_DM2\_Anexo H\_Suplemento de Tecnología”, el cual

<sup>5</sup> Entre estos se encuentran: atazanavir, claritromicina, cobicistat, darunavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, saquinavir, voriconazol

<sup>6</sup> Incluye: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina

<sup>7</sup> Esta interacción se aplica específicamente a pacientes que usan liraglutida y semaglutida para el tratamiento del sobrepeso u obesidad.



incluye las alertas sanitarias emitidas por agencias regulatorias y Black box o advertencia de caja negra (EEUU).

La información fue obtenida de las revisiones en las agencias sanitarias de referencia tales como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (16), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) (17), Food and Drug Administration (FDA) (18), European Medicines Agency (EMA) (12), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (19), World Health Organization (VigiAccess) (20) y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (21). Dichas alertas fueron seleccionadas en relación con los informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo, teniendo en cuenta que no se incluyeron los informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

Estos informes son relevantes para los profesionales de salud que prescriben estas tecnologías en salud, ya que detalla los problemas de seguridad una vez se autoriza su comercialización, dando a conocer de forma directa, la información relacionada con el uso seguro de estos medicamentos y las recomendaciones a tener en cuenta por parte de las agencias sanitarias con la finalidad de facilitar su consulta y apoyar la toma de decisiones sobre el uso de estas terapias medicamentosas.

#### **5.8. Listado de registros sanitarios de las tecnologías**

El listado de registros sanitarios de las tecnologías evaluadas se encuentra en el “PT\_2023\_DM2\_Anexo H\_Suplemento de Tecnología”. Esta información fue construida con la base de datos del INVIMA con corte a julio de 2023 y se incluyen los registros sanitarios en los estados vigente, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes y temporalmente no comercializados – en trámite de renovación (7).



## 5.9. Referencias

1. Hernández-Jiménez S, García-Ulloa AC, González-Flores E, Hernández-Juárez D, Alcántara-Garcés MT, Ramírez-Rodríguez AM, et al. Tratamiento farmacológico multidisciplinario para la atención integral del paciente con diabetes tipo 2. *Alad.* 29 de diciembre de 2022;12(3):9290.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc.* enero de 2022;40(1):10-38.
3. ARRATIA DAMIAN, WENDY YASMIN. “Diseño, caracterización antidiabética y farmacodinámica in silico de ácidos 3-(4-benciloxifenil) propanoicos” [Internet]. [Cuernavaca Morelos]: Universidad Autónoma del Estado de Morelos; 2022. Disponible en:  
<http://riaa.uaem.mx/xmlui/bitstream/handle/20.500.12055/2986/AADWMN03.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Alacid, Cristian Marco. Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 [Internet]. [Facultad de Medicina y Odontología Departamento de Medicina]: Universitat de València; 2021. Disponible en:  
<https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=9KBshxGgzMU%3D>
5. Pérez Veiga JP. Profundizando en la eficacia, seguridad y eficiencia de un nuevo antidiabético: la semaglutida subcutánea [Internet]. SESCAM - Área de Farmacia; 2021. Disponible en:  
[https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/hem\\_2021\\_1profundizando\\_en\\_la\\_eficacia.pdf](https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/hem_2021_1profundizando_en_la_eficacia.pdf)
6. Hasbum Fernández, B., & Ampudia Blasco, F. J. Utilidad clínica de la insulina lispro. *Rev. méd.*; 2003.
7. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. 2023. Disponible en:  
[http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023 [Internet]. Norwegian Institute of Public Health; 2023. Disponible en:  
[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
9. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions [Internet]. 2023 [citado 4 de diciembre de 2023]. Disponible en:  
<https://online.lexi.com/lco/action/home>



10. Lopera Vargas JM, Rico Fontalvo JE, Melgarejo R. E, Castillo Barrios GA, Ramírez Rincón A, Gomez AM, et al. Efecto de terapias farmacológicas para el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los desenlaces vasculares. Rev Colomb Nefrol. 13 de abril de 2020;7(1):44-59.
11. Asociación española de pediatría (AEP). Asociación española de pediatría [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.aeped.es/>
12. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
13. Medscape [Internet]. WebMD LLC; 2023. Disponible en: <https://www.medscape.com/>
14. Drugs.com. Drugs.com [Internet]. The Drugs.com; 2023. Disponible en: <https://www.drugs.com/account/login/forgot/>
15. Instituto Químico Biológico (IQB). Vademecum [Internet]. 2023. Disponible en: <https://iqb.es/>
16. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Alertas sanitarias medicamentos y productos biológicos [Internet]. 2023. Disponible en: <https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/>
17. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Alertas sanitarias de medicamentos - Brasil [Internet]. 2023. Disponible en: <https://antigo.anvisa.gov.br/alertas#>
18. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Drug Safety and Availability [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>
19. Gobierno de España Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
20. World Health Organization. VigiAccess [Internet]. 2023. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>
21. GOV.UK. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>



## 6. Evaluación económica

### 6.1. Metodología

En esta sección se presentan los supuestos, parámetros, fuentes de información y métodos establecidos para el desarrollo de la evaluación económica. A continuación, se exponen los elementos que fueron compartidos, discutidos y analizados en reuniones del grupo desarrollador con el experto clínico y los representantes del Ministerio de Salud y Protección Social llevadas el 19 de octubre y con el experto clínico 9 de noviembre de 2023.

#### 6.1.1. Problema de decisión y marco del análisis

En el desarrollo de la evaluación, y considerando la perspectiva del sistema de salud colombiano, se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la costo-efectividad de las biguanidas y/o sulfonilureas con otros grupos farmacológicos de antidiabéticos y/o insulinas en pacientes adultos entre 18 a 65 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos?
2. ¿Cuál es la costo-efectividad de los inhibidores del SGLT2 asociados o no a biguanidas con otros grupos farmacológicos de antidiabéticos y/o insulinas en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2?
3. ¿Cuál es la costo-efectividad de los inhibidores del SGLT2 asociados o no a biguanidas con otros grupos farmacológicos de antidiabéticos y/o insulinas en pacientes mayores de 18 años con enfermedad coronaria y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2?
4. ¿Cuál es la costo-efectividad de los inhibidores del SGLT2 asociados o no a biguanidas con otros grupos farmacológicos de antidiabéticos y/o insulinas en pacientes mayores de 18 años con complicaciones renales y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2?
5. ¿Cuál es la costo-efectividad de las biguanidas con otros grupos farmacológicos de antidiabéticos y/o insulinas en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2?
6. ¿Cuál es la costo-efectividad de las biguanidas con otros grupos farmacológicos de antidiabéticos y/o insulinas en pacientes mayores de 18 años con obesidad y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2?

Estas preguntas se derivaron de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad y siguieron la estructura estándar definida en el Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS. Las preguntas de evaluación económica se ajustaron en función de los cambios en los grupos terapéuticos indicados derivados de la opinión de los expertos clínicos y los resultados de la evidencia.



### 6.1.1.1. Población objetivo

La población objetivo corresponde a pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) definida como: presencia de glicemia central en ayunas  $\geq$  126mg/dL, post prandial  $\geq$  de 200 o hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $>$  6.5 que inician tratamiento farmacológico en el marco de la atención primaria en salud, según criterios de la asociación americana de diabetes (1). En la **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.** se presenta la población indicada según seis subgrupos poblacionales identificados mediante consenso de los expertos de este posicionamiento.

Tabla 6-1. Población objetivo y subgrupos poblacionales

Población	Subgrupo
Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (definida en el apartado 2.3 de este documento) que inician tratamiento en el marco de la atención primaria en salud (APS) (2)	Pacientes adultos mayores de 18 años y menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos.
	Pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca.
	Pacientes mayores de 18 años con enfermedad coronaria.
	Pacientes mayores de 18 años con complicaciones renales.
	Pacientes mayores de 65 años.
	Pacientes mayores de 18 años con obesidad.

Fuente: elaboración propia con base en la opinión de expertos clínicos

### 6.1.1.2. Alternativas de evaluación

Las intervenciones de este análisis están asociadas a los medicamentos de cada grupo terapéutico indicados para el inicio de tratamiento según el subgrupo poblacional evaluado. En la **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.** se presenta la indicación de cada grupo terapéutico según los subgrupos poblacionales establecidos, siguiendo las recomendaciones de guías nacionales e internacionales para el manejo de la DM2 (2,3).

Tabla 6-2. Grupos terapéuticos indicados según el tipo de población

Población	Grupo terapéutico
Pacientes menores de 65 años con DM2 sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos.	Biguanidas, Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), Sulfonilureas, Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), análogos GLP1, insulina en sus distintas presentaciones
Pacientes mayores de 18 años DM2 y falla cardiaca.	Biguanidas e inhibidores del SGLT2, análogos GLP1, insulina en sus distintas presentaciones
Pacientes mayores de 18 años con DM2 y enfermedad coronaria.	Biguanidas e inhibidores del SGLT2, análogos GLP1, insulina en sus distintas presentaciones



Población	Grupo terapéutico
Pacientes mayores de 18 años con DM2 y complicaciones renales.	Biguanidas, inhibidores del SGLT2, análogos GLP1, insulina en sus distintas presentaciones
Pacientes mayores de 65 años con DM2.	Biguanidas e inhibidores del SGLT2, análogos GLP1, insulina en sus distintas presentaciones
Pacientes mayores de 18 años con DM2 y obesidad.	Biguanidas, análogos GLP1, inhibidores del SGLT2, Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), Sulfonilureas, insulina en sus distintas presentaciones

Fuente: elaboración propia con base en la opinión de expertos clínicos y guías de práctica clínica (2)

### 6.1.1.3. Desenlaces

Como medidas de desenlace principales se consideran años de vida ajustados a calidad (AVAC) y el control glicémico evaluado con la HbA1c.

### 6.1.1.4. Horizonte temporal

Siguiendo las recomendaciones del manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (4), para el presente posicionamiento terapéutico se decidirá un horizonte temporal de 3 meses para evaluar el control glicémico por HbA1c hasta alcanzar un año para considerar los efectos adversos y AVAC. En este tiempo se miden los desenlaces clínicos del inicio de una determinada opción terapéutica. Por el contrario, periodos mayores contemplan la necesidad de cambiar terapias por ineficacia o efectos adversos. Con lo anteriormente expuesto, un horizonte temporal de mayor duración estaría evaluando el resultado de terapias combinadas de manera secuencial y no la indicación terapéutica inicial.

### 6.1.1.5. Tasa de descuento

Siguiendo las recomendaciones del manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (4), no se aplicará tasa de descuento dado que el horizonte temporal es de un 1 año.

### 6.1.1.6. Perspectiva

Siguiendo las recomendaciones del manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (4), la perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, la cual en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).



## 6.1.2. Métodos de modelación

Se realizó una revisión de literatura de evaluaciones económicas para identificar los distintos tipos de diseños de modelos. Luego, a partir de dichos hallazgos, de los avances en la revisión de efectividad y seguridad, la consulta al experto y el contexto del presente estudio, se propone un modelo para responder la pregunta económica.

### 6.1.2.1. Revisión de la literatura de evaluaciones económicas

Se llevó a cabo una revisión sistemática de literatura de evaluaciones económicas acorde al tema de investigación. Las bases de datos consultadas fueron: PubMed (n=93), Embase (n=1268), Ovid (n=43) y Lilacs (n=2), para un total de 1.406 artículos potencialmente relevantes, los cuales se redujeron a 1.216 una vez eliminados los duplicados (n=190). Para la revisión de los artículos por resumen y título, se establecieron cuatro criterios de exclusión: no es una EE (n=784), no incluye la población de interés (n=71), no incluye las intervenciones (n=143) y el documento está disponible en un idioma diferente al español o inglés (n=8). En el Anexo I y el Anexo J se muestran las estrategias de búsqueda para la evaluación económica y el diagrama de flujo PRISMA, respectivamente.

Realizada la tamización de los artículos por los título y resumen, 210 artículos de los potencialmente relevantes pasaron a revisión de texto completo. La revisión en texto completo se fundamentó en los siguientes criterios de exclusión: texto no disponible (93), no es una EE (n=26), no incluye intervenciones (n=10), no incluye la población (n=3) y no incluye modelo de decisión replicable (n=63).

La revisión narrativa de la evidencia de EE dio como resultado 15 artículos seleccionados. De estos 15 artículos, 13 presentan un resultado costo efectivo frente a su comparador(es) (5–17), mientras los dos restantes encuentran que las intervenciones no son costo-efectivas (18,19). La gran mayoría tienen como intervención el uso de empaglifozina (en algunos casos acompañada de terapia estándar) con 6 de los 15 artículos (6–11), seguida por la dapagliflozina y la semaglutida, con 2 artículos cada una (13,16,18,19). Asimismo, se encontró un artículo para cada una de las siguientes: degludec, dulaglutida, glargina, GLP-1 (como grupo farmacológico) y liraglutida (5,12,14,15,17).

Por otro lado, como comparadores se encontró en mayor medida la terapia estándar, presente en 6 artículos (6,8,10,11,15,19). Los siguientes comparadores más frecuentes corresponden a dapagliflozina y dulaglutida, cada una con presencia en 2 artículos (6,9,13,16); y por último, la lixasenatida, insulina basal, metformina, liraglutida, canagliflozina, albiglutida, degludec e insulinas de larga duración, cada una encontrada en un solo artículo como comparador (5–7,12,14,16–18).





En cuanto a las patologías en la poblaciones de cada una de las EE, se encontró como la población de interés población con DM2 en 7 de los 15 artículos (5,7,12,13,16–18); población con DM2 y enfermedades cardio vasculares (ECV) o alto riesgo de ECV en 5 de estos (6,9,11,15,19); y en los 3 restantes se tomó como población de interés personas con DM2 con o sin ECV o compromiso renal de algún tipo (8,10,14).

Respecto a los métodos empleados en las EE identificadas, se encuentra que los modelos más frecuentemente utilizados en diabetes corresponden a modelos de Markov (o cadenas de Markov) siendo este el método utilizado en 8 de los 15 artículos (5,13–19). La siguiente metodología más utilizada corresponde a la modelación por eventos discretos, la cual fue utilizada en 6 artículos (6,8–12). Por último, se encontró el uso de árboles de decisión en dos artículos, aunque en uno de ellos los nodos finales del árbol se encuentran conectados a modelos de Markov (7,19).

Como desenlace todos los artículos hacen uso de los AVAC. Las perspectivas difieren en los artículos, la de tercer pagador en 9 de los artículos (5–9,11,12,15,17), 3 del sistema de salud (10,14,19), 2 desde la social (13,16); y 1 desde un proveedor de servicios (18). Por último, en cuanto al horizonte temporal se encuentran hasta 5 horizontes diferentes, siendo el más común un horizonte temporal vital que utilizan 8 de los 15 artículos (6,8–12,18,19). En 3 de los 15 artículos se encuentran horizontes cercanos al vital con 2 utilizando un horizonte de 40 años y el restante uno de 30 años (13,15,16). En los últimos 4, se identifica en 2 un horizonte más pequeño de 10 años y en los otros 2 un horizonte de corto plazo de un año (5,7,14,17). A continuación, se detallan cada una de las evaluaciones seleccionadas.

La primera evaluación presenta los resultados entre el uso de la empaglifozina comparada con el cuidado usual en población con DM2 y ECV que hicieran parte del ECA EMPA-REG OUTCOME. Para ello, realizan una modelación de eventos discretos donde los eventos cardiovasculares o renales se predijeron a partir de curvas paramétricas de tiempo al evento para cada paciente. Asimismo, emplean un horizonte temporal vital con una perspectiva de tercer pagador. En este se encuentra que la intervención es costo-efectiva con una RICE de \$415,849 yen/AVAC bajo un umbral de 5 millones de yenes (11).

La segunda EE considera el uso de liraglutida comparada con el cuidado usual en una población con DM2 y elevado riesgo cardiovascular (CV). Como perspectiva se tiene la de un tercer pagador con un horizonte temporal de 30 años. La modelación la llevan a cabo a través de un modelo de Markov que incluye tres estados de salud: vivo sin eventos, vivo con eventos no fatales y muerto. Los eventos pueden ser micro o macro vasculares o hipoglicemia severa y sigue ciclos mensuales. Los hallazgos permitieron definir la liraglutida como costo-efectiva bajo un umbral de \$150,000 USD y una RICE de \$106,749 USD/AVAC (15).



El tercer estudio analizado comparó la empaglifozina con 3 comparadores: canaglifozina, dapaglifozina o cuidado estándar. La población que se incluyó comprende personas con DM2 y ECV, desde una perspectiva de tercer pagador con un horizonte temporal vital. La modelación se lleva a cabo a través de eventos discretos donde según el perfil de riesgo CV, el modelo simuló nueve posibles ECV o renales: muerte CV, infarto agudo al miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, hospitalización por falla cardíaca, progresión de la albuminuria, un resultado renal compuesto (definido como un 40 % de reducción en la tasa de filtración glomerular estimada, terapia de reemplazo renal o muerte renal), hospitalización por angina inestable, ataque isquémico transitorio y revascularización. Para los 3 comparadores, la empaglifozina se encontró como una intervención costo-efectiva (6).

Un cuarto estudio comparó el cambio a degludec respecto a la insulina basal en población con DM2. Este corresponde a un estudio de corto plazo con un horizonte temporal de 1 año y una perspectiva de tercer pagador. El modelo simula una cohorte e incluye eventos como la tasa de hipoglucemia diurna no grave y la Tasa de hipoglucemia nocturna no grave. La conclusión del estudio fue que el cambio a degludec resultaba costo-efectivo con una RICE de 268,811 JPY/AVAC y un umbral de 5 millones (5).

En una quinta evaluación identificada, se analizó la dapaglifozina más tratamiento estándar como intervención, comparada con el tratamiento estándar. La población que incluyó la evaluación corresponde a personas mayores de 40 años con DM2, HbA1c mayor a 6.5 y que tuvieran un alto riesgo CV. El análisis se llevó a cabo desde una perspectiva de sistema de salud con un horizonte temporal vital. Para la modelación se anidaron modelos de Markov como a las ramas terminales de un árbol de decisión. Los modelos Markov incluidos incluyen un modelo para DM2, un modelo para falla cardíaca y un modelo para falla renal. De esta manera, en el estadio inicial se comporta como un árbol de decisión, que reparte los pacientes a un modelo de Markov si presentan falla renal, falla cardíaca o solamente DM. El estudio determinó que la dapaglifozina con tratamiento estándar no era costo-efectiva respecto al tratamiento estándar al obtenerse una RICE de \$18,988 USD/AVAC frente a un umbral local de \$5,310 USD/AVAC (19).

La sexta evaluación incluida reviso el uso de empaglifozina en asociación con terapia estándar comparado con solo la terapia estándar. Este tomo una perspectiva de sistema de salud junto con un horizonte temporal vital, e incluyó personas con DM2, enfermedad coronaria, cerebrovascular y compromiso de función renal. Mediante un modelo de simulación de eventos discretos, en el estudio se inicia con la creación de perfiles de pacientes simulados. Se asigna cada paciente a cada comparador (empaglifozina y placebo) y a continuación, se asigna el tiempo previsto para cada evento. Los resultados obtenidos permitieron determinar la intervención como costo-efectiva con un RICE de 3,988 Yuan/AVAC y un umbral de entre 1 y 3 PIB per cápita (70,892 Yuan a 212,676 Yuan) (10).



El séptimo estudio analizado comparó la semaglutida respecto a la dulaglutida en población con DM2 mayores de 18 años sin control por metformina. Para el estudio se adopta una perspectiva social junto con un horizonte temporal de 40 años. El modelo hace uso de un modelo de Markov preconstruido en otro estudio el cual incluye la posibilidad de desagregaciones demográficas (edad, género y etnia), biomarcadores (HbA1c, presión arterial, lípidos e IMC) y complicaciones preexistentes (microalbuminurias o ACV). Tiene un horizonte temporal máximo de 40 años y ciclos anuales por los cuales los individuos pueden transitar a través de dos cadenas simultáneas de Markov. La primera incluye hasta 120 combinaciones de estadios de estados microvasculares de salud de retinopatía, nefropatía y neuropatía. La segunda cadena de Markov incluye combinaciones de estadios de salud macrovasculares cardiopatía isquémica, IAM, ACV y falla cardiaca. Los resultados del estudio mostraron que el uso de semaglutida es costo-efectivo y dominante comparada con dulaglutida, presentando menores costos (un ahorro entre 403 CAN y 711 CAN) y más AVAC (entre 0.04 y 0.05 AVAC más). El umbral que tuvo en cuenta el estudio corresponde a 50,000 CAN (13).

La octava EE incluida en la revisión corresponde a la comparación de GLP1-Ras y las insulinas de larga duración. La perspectiva tomada fue desde el sistema de salud con un horizonte temporal de 10 años. Por su parte, la población fueron personas con DM2 con y sin antecedentes CVD y ERC. El modelo empleado fue una cadena de Markov y tuvo como resultado una RICE de \$6,053 TWD/AVAC que se podría considerar costo-efectiva dependiendo del umbral al que se compare (14).

Un noveno estudio analizado compara la glargina con el degludec en personas con DM2 no tratados con insulina y sin control óptimo por medicamentos orales antidiabéticos. En este estudio se siguió una perspectiva de tercer pagador con un horizonte temporal vital. El modelo corresponde a la simulación de eventos discretos donde se utiliza una serie de ecuaciones de riesgo discretas interrelacionadas para estimar desenlaces de salud de largo plazo (complicaciones de diabetes, hipoglicemia, mortalidad y progresión de factores de riesgo modificables). En este estudio se encontró que la glargina resultó ser costo-efectiva y dominante comparada con el degludec, presentando menores costos (ahorros de \$2,250 USD) y más AVAC (0.027 AVAC adicionales) con un umbral de \$50,000 USD (12).

La décima evaluación incluida comparó el uso de empaglifozina respecto a la dapagliflozina en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular incluidos en el ECA EMPA-REG OUTCOME. La perspectiva tomada fue de un tercer pagador con un horizonte temporal vital. Para el modelo se utilizó la simulación de eventos discretos donde se simula un individuo a la vez y estima el tiempo hasta los próximos eventos, materializando el evento con menor tiempo. En caso de no ser fatal, se recalculan los tiempos hasta los próximos eventos hasta llegar a un evento fatal. Una vez ocurre el evento fatal se acumulan los costos, años de vida y AVAC y se pasa al siguiente individuo. Como eventos se incluyen enfermedades cardiovasculares, renales y eventos adversos. El resultado del estudio fue



que la empaglifozina es costo-efectiva y dominante en comparación con la dapagliflozina. Esta presentó una RICE de 965 EUR/AVAC frente a un umbral de 36,000 EUR (9).

En el décimo primer estudio encontrado, se tomó como intervención la semaglutida y se usaron dos comparadores: dulaglutida y lixisenatida. Como población de interés se incluyeron personas con DM2 no tratados con insulina y sin control con metformina o insulina basal en Suecia. Para el análisis se utilizó una perspectiva social junto con un horizonte temporal de 40 años. El modelo empleado corresponde a un modelo de Markov preconstruido en otro estudio el cual incluye la posibilidad de desagregaciones demográficas (edad, género y etnia), biomarcadores (HbA1c, presión arterial, lípidos e IMC) y complicaciones preexistentes (microalbuminurias o ACV). Tiene un horizonte temporal máximo de 40 años y ciclos anuales por los cuales los individuos pueden transitar a través de dos cadenas simultáneas de Markov. La primera incluye hasta 120 combinaciones de estadios de estados microvasculares de salud de retinopatía, nefropatía y neuropatía. La segunda cadena de Markov incluye combinaciones de estadios de salud macrovasculares cardiopatía isquémica, IAM, ACV y falla cardíaca. Como resultado se encontró que la semaglutida resultó costo-efectiva y dominante frente a la dulaglutida, presentando menores costos (ahorros de 21,740 SEK) y mayores AVAC (0.28 más AVAC). Comparada con la lixisenatida, la semaglutida también resultó costo-efectiva y dominante presentando ahorros de 25,169 SEK y aumentos en los AVAC de 0.71. El umbral en el estudio fue de 500,000 SEK (16).

En un décimo segundo estudio, se compararon la dapagliflozina y la metformina en una población con DM2 sin control glicémico suficiente por ejercicio y dieta. El horizonte empleado fue vital y la perspectiva fue la de un proveedor de servicios sanitarios. El modelo consiste en un modelo de Markov que utiliza una serie de ecuaciones de riesgo de ACV, IAM, falla cardíaca, enfermedad cardiovascular, muerte por enfermedad cardiovascular, ceguera, enfermedad renal crónica en estadio final, neuropatía clínica, pie diabético ulceroso con y sin complicaciones, y amputaciones menores y mayores. Aunque se parte de riesgos a 10 años, el modelo sigue ciclos anuales para transitar por los estadios. Como resultado se tuvo que la dapagliflozina no es costo-efectiva y es dominada por la metformina, presentando mayores costos (\$2,188 USD adicionales) y menores AVAC (0.10 AVAC menos) con un umbral de PIB per cápita (18).

La décimo tercera evaluación incluida compara el uso de empaglifozina más cuidado estándar respecto solo el cuidado estándar en personas con DM 2 y con insuficiencias cardíacas o fallas renales. La perspectiva se adopta desde un tercer pagador junto con un horizonte temporal vital. Para el modelo se implementaron eventos discretos utilizando ecuaciones de riesgo paramétricas para medir los eventos cardiovasculares y renales. En esta evaluación se encontró la empaglifozina como costo-efectiva, obteniendo una RICE de 2,093 GBP/AVAC frente a un umbral de 20,000 GBP (8).



El décimo cuarto estudio comparó la empaglifozina respecto a la albiglutida en población con DM2 con una perspectiva de tercer pagador y un horizonte temporal de corto plazo de 1 año. La modelación se llevó a cabo a través de un árbol de decisión que plantea nodos terminales para tasa de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. En el estudio se encontró la empaglifozina como costo-efectiva frente a la albiglutida con una RICE de \$37,721 USD/AVAC y un umbral de \$50,000 USD (7).

El décimo quinto y último estudio incluido, compara el uso de dulaglutida con el uso de liraglutida en personas con DM2. Para ello tomaron una perspectiva de tercer pagador junto con un horizonte temporal de 10 años. Los resultados fueron obtenidos mediante un modelo de Markov, que parte de no complicaciones y puede ir a 5 posibles desenlaces: nefropatía, retinopatía, nefropatía y retinopatía, y estado terminal. En este concluyeron que la dulaglutida es costo-efectivo y dominante frente a la liraglutida, presentando una reducción en los costos cercana a \$940 USD y un aumento en los AVAC de 0.156 por persona, tomando como umbral \$3,598 USD (17).

En resumen, la gran mayoría de los estudios utiliza como comparador la terapia estándar, lo cual no presenta resultados directos con otros medicamentos más recientes. Los resultados de costo-efectividad pueden variar desde ahorros de \$2,250 USD con aumentos de 0.027 AVAC hasta RICE de \$106,749 USD/AVAC. Las comorbilidades que suelen acompañar a los estudios en DM2 corresponden a ECV y disfunciones renales. Por otro lado, la gran mayoría de modelos tiende a emplear modelos de Markov (o cadenas de Markov) seguidos por modelos de eventos discretos, siendo baja la frecuencia de modelos sencillos como árboles de decisión. No obstante, la gran mayoría de estudios utilizan horizontes temporales de largo plazo o vitales, mientras que en los plazos cortos se encuentran modelos de Markov y árboles de decisión.

### 6.1.2.2. Selección y descripción del modelo

A partir del análisis de los modelos encontrados en la literatura y la exploración de la historia natural de la enfermedad mediante consultas con expertos clínicos se ha formulado un modelo de análisis de decisión de corto plazo, elaborado mediante un árbol de decisión (La población de base son pacientes con DM2, en los diferentes subgrupos poblacionales correspondientes a las preguntas de investigación. Para todos ellos se considera el mismo modelo planteado con los principales supuestos:

- Bajo la “alternativa j”, correspondiente al tratamiento farmacológico, pueden llegar a presentar dos cursos de acción: control y no control del nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Uno de los criterios de selección de la hemoglobina glicosilada dentro del curso de acción del modelo, tiene que ver con su importancia dentro de los procedimientos para diagnosticar la diabetes, señalizados en las guías de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DM2 en la



población mayor de 18 años y como parámetro de control adecuado de la DM2 (menor o igual al 7%).

- Los pacientes sin control de su hemoglobina glicosilada presentan como nodo terminal el cambio de tratamiento.
- Para el caso de los pacientes que tienen control de su hemoglobina glicosilada, pueden presentar efectos adversos (EA) o no; para aquellos que pueden presentar EA, se les realiza un cambio de tratamiento.

El uso de un modelo de corto plazo se justifica desde el enfoque de APS de este posicionamiento, toda vez que el objetivo principal en este nivel de atención es lograr el control glicémico de los pacientes antes de que sea necesario derivarlos a atenciones especializadas para su manejo. Si bien los modelos de largo plazo, en los que se vislumbran desenlaces micro y macro vasculares, ofrecen un panorama más amplio del impacto del control glicémico a lo largo del curso de vida del paciente, para su ejecución se debería asumir que estos eventos están asociados al uso del mismo medicamento durante varios años, lo cual va en contravía de lo que dicta la práctica médica, en la que se observan ajustes de tratamiento y cambios de medicamentos conforme evoluciona la enfermedad.

El control adecuado de los niveles de HbA1c con la terapia farmacológica, es un evento que puede evaluarse en el corto plazo, lo cual permite al personal médico ajustar la estrategia terapéutica de forma ágil, y facilita la identificación los eventos adversos frecuentes en este tipo de medicamentos, lo cual influye directamente en la adherencia y en el éxito del tratamiento. El adecuado control glicémico de manera oportuna evita que se presenten eventos en salud complejos y costosos en el futuro, y de ahí se desprende la importancia de evaluar la eficacia de estos tratamientos en periodos de tiempo cortos. Es importante destacar que este modelo constituye una propuesta inicial que podría estar sujeta a modificaciones y supuestos adicionales que puedan requerirse en el transcurso de la ejecución del proyecto.

Figura 6-1).

La población de base son pacientes con DM2, en los diferentes subgrupos poblacionales correspondientes a las preguntas de investigación. Para todos ellos se considera el mismo modelo planteado con los principales supuestos:

- Bajo la “alternativa j”, correspondiente al tratamiento farmacológico, pueden llegar a presentar dos cursos de acción: control y no control del nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Uno de los criterios de selección de la hemoglobina glicosilada dentro del curso de acción del modelo, tiene que ver con su importancia dentro de los procedimientos para diagnosticar la diabetes, señalizados en las guías de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DM2 en la población mayor de 18 años y como parámetro de control adecuado de la DM2 (menor o igual al 7%).
- Los pacientes sin control de su hemoglobina glicosilada presentan como nodo terminal el cambio de tratamiento.

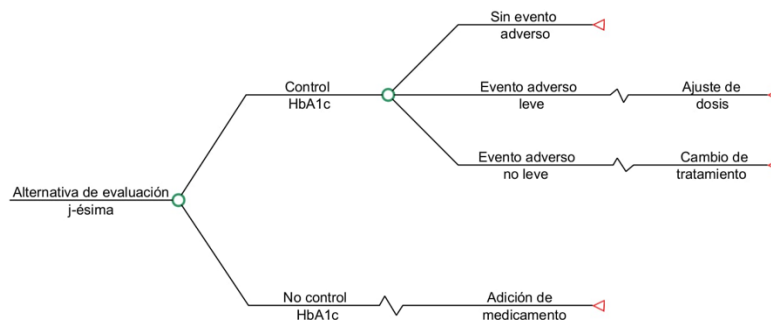


- Para el caso de los pacientes que tienen control de su hemoglobina glicosilada, pueden presentar efectos adversos (EA) o no; para aquellos que pueden presentar EA, se les realiza un cambio de tratamiento.

El uso de un modelo de corto plazo se justifica desde el enfoque de APS de este posicionamiento, toda vez que el objetivo principal en este nivel de atención es lograr el control glicémico de los pacientes antes de que sea necesario derivarlos a atenciones especializadas para su manejo. Si bien los modelos de largo plazo, en los que se vislumbran desenlaces micro y macro vasculares, ofrecen un panorama más amplio del impacto del control glicémico a lo largo del curso de vida del paciente, para su ejecución se debería asumir que estos eventos están asociados al uso del mismo medicamento durante varios años, lo cual va en contravía de lo que dicta la práctica médica, en la que se observan ajustes de tratamiento y cambios de medicamentos conforme evoluciona la enfermedad.

El control adecuado de los niveles de HbA1c con la terapia farmacológica, es un evento que puede evaluarse en el corto plazo, lo cual permite al personal médico ajustar la estrategia terapéutica de forma ágil, y facilita la identificación los eventos adversos frecuentes en este tipo de medicamentos, lo cual influye directamente en la adherencia y en el éxito del tratamiento. El adecuado control glicémico de manera oportuna evita que se presenten eventos en salud complejos y costosos en el futuro, y de ahí se desprende la importancia de evaluar la eficacia de estos tratamientos en periodos de tiempo cortos. Es importante destacar que este modelo constituye una propuesta inicial que podría estar sujeta a modificaciones y supuestos adicionales que puedan requerirse en el transcurso de la ejecución del proyecto.

Figura 6-1 Modelo de decisión



Fuente: elaboración propia.



### 6.1.3. Identificación, medición y valoración de los costos

Para llevar a cabo la estimación del costo de los comparadores, el primer paso consiste en identificar, medir y valorar los recursos de acuerdo con la perspectiva definida. Para la identificación se realizó la revisión de Guías de Práctica Clínica (1). Para el análisis se consideraron los costos de aquellos eventos en salud que tienen un impacto en los resultados y que varían entre cada una de las alternativas de comparación.

Para los medicamentos se usó la base de datos del SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos) y para los procedimientos se utilizaron los estudios de suficiencia de la UPC (Unidad de Pago por Capitación). El detalle de la metodología del cálculo de los precios unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el Anexo K, Metodología del cálculo de los costos unitarios de medicamentos y procedimientos.

A continuación, se presenta el proceso de valoración de los recursos del tratamiento farmacológico de las alternativas de evaluación y los eventos en salud asociados.

#### 6.1.3.1. Costos del tratamiento farmacológico

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan los costos unitarios de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) a partir del SISMED y su contraste con el precio regulado o con el precio de referencia de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) y los valores máximos de recobro/cobro (VMR) según el documento técnico de presupuestos máximos 2022. En la Tabla 6-4 se presenta el costo del tratamiento farmacológico anual para cada subgrupo de la población y se exponen los costos totales anuales inferior, medio y superior. Las opciones establecidas de medicamentos se presentan en el Anexo H. Suplemento de tecnologías, donde se detallan los cálculos de las dosis anuales especificadas.

El proceso de costeo de medicamentos sigue 3 etapas. La primera etapa realiza la búsqueda extracción filtrado y análisis de valores atípicos en los registros de precios de medicamentos de SISMED. La búsqueda se lleva cabo mediante los expedientes, Códigos Únicos de Medicamentos (CUM) o los Identificadores Únicos de Medicamentos (IUM) de cada principio activo (PA). Los expedientes y CUM se seleccionan de la base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) tomando únicamente registros vigentes, en trámite de renovación y temporalmente no comercializados. Por su parte los IUM se obtienen del Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO).

Con los expedientes, CUM e IUM identificados, se realiza la búsqueda en SISMED teniendo en cuenta registros cuya operación haya sido de venta, institucional primaria y elaborador o importador como rol del actor reportante. En caso de no haber registros realiza una





búsqueda en años pasados ajustando los filtros e indexando los resultados al año base del estudio. Sobre los registros identificados se redondean los valores mínimo, promedio y máximo a enteros; se excluyen aquellos que tengan valores de unidades de cero o negativas, o que presenten esta situación en todos los campos de valor mínimo, promedio y máximo; se corrige el valor mínimo con el valor promedio si el mínimo es cero, y el valor promedio con el máximo si el promedio es cero; por último se verifica que el valor mínimo sea menor o igual al promedio y que el promedio sea menor o igual al máximo. Finalmente, sobre estos registros se realiza un análisis de valores atípicos cuando se tienen más de 30 observaciones como una combinación equiprobable de una aproximación robusta de la variabilidad y un diagrama de caja y bigotes, lo cual determina los límites de los registros que se incluirán en las etapas posteriores.

La segunda etapa corresponde a la parametrización en los campos de los registros: PA, clasificación de la forma farmacéutica y vía de administración (FF/VA), presentación comercial, unidades farmacéuticas, concentración, cantidad total del PA, código ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) y PA base por Unidad Mínima de Concentración (UMC). El ajuste de estos campos implica el análisis de los valores mínimo, promedio y máximo respecto a la unidad de factura y la consistencia del CUM/IUM con el PA analizado. Aquellos que no presenten consistencia son eliminados.

La tercera y última etapa, consiste en la estimación de las UMC para cada PA y FF/VA; los precios por UMC y precios ponderados mínimo, promedio y máximo. Como parte de la tercera etapa, se realiza una comparación con los precios regulados expresados en UMC revisando la base de datos con precio regulado por medio de los precios por unidad de regulación de mercados relevantes (PURMR) y la base de datos de la CNPMDM según la circular vigente (PURMR-CNPMDM) con corte en el último período vigente. En caso de que el precio por UMC estimado (mínimo, promedio o máximo) sea mayor o igual al regulado (PURMR-CNPMDM), se toma el PURMR-CNPMDM. En caso contrario se toma el de SISMED. Asimismo, se revisan los valores de referencia de acuerdo con la unidad de medida por grupo relevante (VRGR) de medicamentos del estudio definición de presupuestos máximos vigente (VRGR-PM), no obstante, estos consisten en un referente únicamente y no definen un precio por lo que no se consideran en el proceso del cálculo del precio final.

Los precios obtenidos en este proceso de tres etapas son utilizados para calcular el costo de tratamiento con cada uno de los distintos medicamentos en los grupos de interés del estudio, aplicando estos en las ramas de cada árbol de decisión. El detalle de la metodología utilizada se presenta en el Anexo K1. Costos unitarios de medicamentos. En la Tabla 6-4 se presentan los costos anuales del tratamiento farmacológico, los costos mensuales de los mismos se presentan en el Anexo L1. Costo mensual detallado del tratamiento farmacológico.



Tabla 6-3. Costos unitarios y comparación con precio regulado

Grupo	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo unitario mínimo	Costo unitario promedio	Costo unitario máximo	PURMR-CNPMDM	VRGR-PM
Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)	Semaglutida	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta)	mg	\$ 1.358,00	\$ 2.446,00	\$ 5.134,00	NA	NA
Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)	Liraglutida	Inyectables de liberación convencional (solución inyectable)	mg	\$ 8.027,33	\$ 8.319,61	\$ 8.582,76	\$ 8.924,73	\$ 8.924,71
Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)	Exenatida	Inyectables de liberación modificada (suspensión inyectable de liberación prolongada)	mg	\$ 55.971,13	\$ 56.070,52	\$ 57.427,16	\$ 38.208,44	NA
Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)	Dulaglutida	Inyectables de liberación convencional (solución inyectable)	mg	\$ 56.372,00	\$ 59.092,34	\$ 59.600,00	NA	NA
Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)	Semaglutida	Inyectables de liberación convencional (solución inyectable)	mg	\$ 132.508,17	\$ 142.339,66	\$ 147.577,62	\$ 138.656,40	NA
Análogos en combinación con agonistas selectivos del receptor del GLP-1	Insulina glargina más lixisenatida	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 283,33	\$ 314,81	\$ 361,32	\$ 325,58	NA
Análogos en combinación con agonistas selectivos del receptor del GLP-1	Insulina degludec más liraglutida	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 342,68	\$ 352,07	\$ 367,04	\$ 486,19	NA
Biguanidas	Metformina	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta, tableta cubierta con película, tableta recubierta)	mg	\$ 0,09	\$ 0,10	\$ 0,14	NA	NA
Biguanidas	Metformina	Líquidas orales de liberación convencional (solución oral)	mg	\$ 1,80	\$ 2,06	\$ 2,16	NA	NA
Biguanidas	Metformina	Sólidas orales de liberación modificada (tableta de liberación prolongada)	mg	\$ 1,77	\$ 2,17	\$ 2,67	NA	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más vildagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,77	\$ 0,77	\$ 0,77	\$ 2,37	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más glimepirida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,03	\$ 1,18	\$ 1,48	\$ 1,90	NA



Grupo	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo unitario mínimo	Costo unitario promedio	Costo unitario máximo	PURMR-CNPMDM	VRGR-PM
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más sitagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,13	\$ 1,31	\$ 1,51	\$ 2,29	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más linagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,51	\$ 1,57	\$ 1,67	\$ 2,77	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más sitagliptina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 1,69	\$ 1,75	\$ 1,99	\$ 2,11	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más empagliflozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,67	\$ 1,79	\$ 2,05	\$ 2,90	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más glimepirida	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 2,03	\$ 2,16	\$ 2,40	\$ 3,14	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más glibenclamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2,60	\$ 2,60	\$ 2,60	NA	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más gemigliptina	Sólidas orales de liberación modificada (tableta de liberación prolongada)	mg	\$ 125,87	\$ 128,28	\$ 129,70	NA	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Linagliptina más empagliflozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 287,49	\$ 301,11	\$ 338,19	\$ 448,49	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más dapagliflozina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 352,29	\$ 355,90	\$ 406,18	\$ 521,40	NA
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más saxagliptina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 599,36	\$ 606,14	\$ 615,21	\$ 907,45	NA
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Vildagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta)	mg	\$ 15,74	\$ 15,74	\$ 15,74	\$ 38,57	NA
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Sitagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta recubierta)	mg	\$ 20,84	\$ 22,10	\$ 25,41	\$ 46,87	NA
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Gemigliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta recubierta)	mg	\$ 124,36	\$ 124,36	\$ 124,36	NA	NA
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Linagliptina	Sólidas orales de liberación convencional	mg	\$ 608,63	\$ 640,32	\$ 707,87	\$ 819,84	NA



Grupo	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo unitario mínimo	Costo unitario promedio	Costo unitario máximo	PURMR-CNPMDM	VRGR-PM
		normal (tableta recubierta)						
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Saxagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta recubierta)	mg	\$ 652,89	\$ 689,39	\$ 739,47	\$ 920,55	NA
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Evogliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta recubierta)	mg	\$ 2.182,00	\$ 3.123,00	\$ 7.494,00	NA	NA
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)	Empaglifozina	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta recubierta)	mg	\$ 159,11	\$ 167,66	\$ 183,82	NA	NA
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)	Dapaglifozina	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta recubierta)	mg	\$ 353,44	\$ 372,29	\$ 412,83	NA	NA
Insulinas y analogos para inyección, de acción intermedia (NPH (N) o isofana)	Insulina humana isofana (insulina NPH)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 8,06	\$ 11,46	\$ 12,22	NA	NA
Insulinas y analogos para inyección, de acción intermedia o prolongada combinadas con de rápida acción	Insulina degludec	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 138,77	\$ 144,07	\$ 148,15	\$ 154,28	NA
Insulinas y analogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo normal	Insulina Glargina (U-100)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 50,79	\$ 53,97	\$ 76,83	\$ 118,25	NA
Insulinas y analogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo normal	Insulina detemir	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 808,19	\$ 822,49	\$ 836,17	\$ 882,37	NA
Insulinas y analogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo ultraprolongada (o ultralenta)	Insulina Glargina (U-300)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 50,31	\$ 67,99	\$ 106,62	\$ 118,25	NA
Insulinas y analogos para inyección, de acción rápida	Insulina humana regular	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 5,73	\$ 8,80	\$ 9,65	NA	NA
Insulinas y analogos para inyección, de acción rápida	Insulina lispro	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 56,92	\$ 57,89	\$ 58,89	\$ 66,64	NA



Grupo	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo unitario mínimo	Costo unitario promedio	Costo unitario máximo	PURMR-CNPMDM	VRGR-PM
Insulinas y analogos para inyección, de acción rápida	Insulina glulisina	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 58,02	\$ 61,31	\$ 69,61	\$ 74,24	NA
Insulinas y analogos para inyección, de acción rápida	Insulina asparta	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 69,55	\$ 69,61	\$ 70,80	\$ 74,65	NA
Intermedia o prolongada en combinación con rápida (premezclada)	Insulina humana regular (30%) insulina humana isofana (70%)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 7,44	\$ 8,14	\$ 9,90	NA	NA
Sulfonilureas	Glibenclamida	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta, tableta recubierta)	mg	\$ 4,50	\$ 4,66	\$ 6,67	NA	NA

\* Los costos unitarios obtenidos para semaglutida sólida oral de liberación convencional normal fueron tomados del termómetro de precios debido a la ausencia de registros en SISMED.

\*\* Los costos unitarios fueron calculados por referenciación internacional debido a ausencia de información en SISMED y el termómetro de precios

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6-4. Costos del tratamiento farmacológico anual

Subgrupo poblacional	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
Poblaciones: - Mayores de 18 años y menores de 65 años con DM2 - Mayores de 18 años con DM2 y falla cardiaca - Mayores de 18 años con DM2 y	Liraglutida	Inyectables de liberación convencional (solución inyectable)	mg	\$ 1.757.986	\$ 3.643.988	\$ 5.638.873
	Exenatida	Inyectables de liberación modificada (suspensión inyectable de liberación prolongada)	mg	\$ 3.973.678	\$ 3.973.678	\$ 3.973.678
	Dulaglutida	Inyectables de liberación convencional (solución inyectable)	mg	\$ 2.198.508	\$ 4.609.202	\$ 13.946.400
	Semaglutida	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta)	mg	\$ 1.487.010	\$ 6.249.530	\$ 26.234.740



Subgrupo poblacional	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
enfermedad coronaria  - Mayores de 18 años con DM2 y obesidad	Semaglutida	Inyectables de liberación convencional (solución inyectable)	mg	\$ 12.652.397	\$ 25.304.793	\$ 101.219.172
	Insulina Glargina más lixisenatida	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 1.034.167	\$ 1.723.577	\$ 2.637.661
	Insulina degludec más liraglutida	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 1.250.771	\$ 2.056.092	\$ 6.698.559
	Metformina	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta, tableta cubierta con película, tableta recubierta)	mg	\$ 32.884	\$ 60.431	\$ 98.150
	Metformina	Líquidas orales de liberación convencional (solución oral)	mg	\$ 657.995	\$ 1.278.475	\$ 1.577.847
	Metformina	Sólidas orales de liberación modificada (tableta de liberación prolongada)	mg	\$ 646.390	\$ 1.346.023	\$ 1.950.457
	Metformina más vildagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 141.103	\$ 282.206	\$ 564.416
	Metformina más glimepirida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 188.722	\$ 430.352	\$ 1.078.051
	Metformina más sitagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 206.822	\$ 477.445	\$ 1.099.005
	Metformina más linagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 469.638	\$ 571.610	\$ 1.218.011
	Metformina más empagliflozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 517.932	\$ 653.282	\$ 1.494.899
	Metformina más glibenclamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 474.500	\$ 949.000	\$ 1.898.000



Subgrupo poblacional	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
	Metformina más saxagliptina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 546.918	\$ 1.106.203	\$ 1.122.758
	Metformina más dapagliflozina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 642.925	\$ 1.299.024	\$ 1.482.546
	Linagliptina más empaglifozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.049.347	\$ 2.747.656	\$ 3.085.951
	Metformina más gemigliptina	Sólidas orales de liberación modificada (tableta de liberación prolongada)	mg	\$ 45.942.575	\$ 46.821.705	\$ 47.339.907
	Vildagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 287.339	\$ 287.339	\$ 574.678
	Sitagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 380.412	\$ 806.652	\$ 927.460
	Linagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.110.751	\$ 1.168.589	\$ 1.291.864
	Saxagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 595.765	\$ 1.258.138	\$ 1.349.541
	Gemigliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2.269.570	\$ 2.269.570	\$ 2.269.570
	Evogliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3.982.150	\$ 5.699.475	\$ 13.676.550
	Dapagliflozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.290.059	\$ 1.358.843	\$ 1.506.840
	Empagliflozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 580.758	\$ 1.529.929	\$ 1.677.335
	Insulina humana isofana (insulina NPH)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 21.418	\$ 41.844	\$ 89.188
	Insulina Degludec	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 1.106.358	\$ 525.839	\$ 2.362.319



Subgrupo poblacional	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
	Insulina Glargina (U-100)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 134.983	\$ 197.002	\$ 560.844
	Insulina Detemir	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 304.990	\$ 426.295	\$ 866.777
	Insulina Glargina (U-300)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 134.983	\$ 197.002	\$ 560.844
	Insulina humana regular	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 42.835	\$ 152.333	\$ 487.034
	Insulina lispro	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 151.261	\$ 211.296	\$ 469.535
	Insulina glulisina	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 770.935	\$ 814.699	\$ 1.849.978
	Insulina asparta	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 924.222	\$ 924.912	\$ 1.881.624
	insulina humana regular (30%) insulina humana isofana (70%)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 19.760	\$ 108.119	\$ 184.094
	Glibenclamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 8.204	\$ 17.025	\$ 48.704
	Gliclazida	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 133.809	\$ 133.809	\$ 267.618
	Glimepirida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 59.275	\$ 190.952	\$ 1.257.733
Poblaciones:  - Mayores de 65 años con DM2  - Mayores de 18 años con DM2 y complicaciones renales	Liraglutida	Inyectables de liberación convencional (solución inyectable)	mg	\$ 1.757.986	\$ 3.643.988	\$ 5.638.873
	Exenatida	Inyectables de liberación modificada (suspensión inyectable de liberación prolongada)	mg	\$ 3.973.678	\$ 3.973.678	\$ 3.973.678
	Dulaglutida	Inyectables de liberación convencional (solución inyectable)	mg	\$ 2.198.508	\$ 4.609.202	\$ 13.946.400
	Semaglutida	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta)	mg	\$ 1.487.010	\$ 6.249.530	\$ 26.234.740





Subgrupo poblacional	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
	Semaglutida	Inyectables de liberación convencional (solución inyectable)	mg	\$ 12.652.397	\$ 25.304.793	\$ 101.219.172
	Insulina Glargina más lixisenatida	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 1.250.771	\$ 2.056.092	\$ 6.698.559
	Insulina degludec más liraglutida	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 1.551.250	\$ 3.447.155	\$ 7.912.982
	Metformina	Sólidas orales de liberación convencional normal (tableta, tableta cubierta con película, tableta recubierta)	mg	\$ 16.440	\$ 17.801	\$ 49.627
	Metformina	Líquidas orales de liberación convencional (solución oral)	mg	\$ 328.997	\$ 376.022	\$ 788.924
	Metformina	Sólidas orales de liberación modificada (tableta de liberación prolongada)	mg	\$ 323.195	\$ 395.888	\$ 975.224
	Metformina más vildagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 141.103	\$ 141.103	\$ 141.104
	Metformina más glimepirida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 206.822	\$ 238.723	\$ 549.503
	Metformina más sitagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 188.722	\$ 430.352	\$ 539.025
	Metformina más linagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 469.638	\$ 485.868	\$ 609.006
	Metformina más empagliflozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 546.918	\$ 553.101	\$ 561.379
	Metformina más glibenclamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 517.932	\$ 555.290	\$ 747.449



Subgrupo poblacional	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
	Metformina más saxagliptina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 474.500	\$ 949.000	\$ 949.000
	Metformina más dapagliflozina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 1.049.347	\$ 1.099.062	\$ 1.234.380
	Linagliptina más empaglifozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 642.925	\$ 1.299.024	\$ 1.482.546
	Metformina más gemigliptina	Sólidas orales de liberación modificada (tableta de liberación prolongada)	mg	\$ 22.971.288	\$ 23.410.852	\$ 23.669.954
	Vildagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 190.206	\$ 201.663	\$ 231.865
	Sitagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 287.339	\$ 287.339	\$ 287.339
	Linagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 595.765	\$ 629.069	\$ 674.770
	Saxagliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.110.751	\$ 1.168.589	\$ 1.291.864
	Gemigliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2.269.570	\$ 2.269.570	\$ 2.269.570
	Evogliptina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3.982.150	\$ 5.699.475	\$ 13.676.550
	Dapagliflozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 580.758	\$ 611.971	\$ 670.934
	Empagliflozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.290.059	\$ 1.358.843	\$ 1.506.840
	Insulina humana isofana (insulina NPH)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 21.418	\$ 41.844	\$ 89.188
	Insulina Degludec	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 1.106.358	\$ 38.286.359	\$ 2.362.319



Subgrupo poblacional	Medicamento	Clasificación F.F./V.A.	Unidades de medida	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
	Insulina Detemir	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 304.990	\$ 426.295	\$ 866.777
	Insulina Glargina (U-100)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 101.237	\$ 537.890	\$ 1.071.920
	Insulina Glargina (U-300)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 134.983	\$ 197.002	\$ 560.844
	Insulina humana regular	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 32.126	\$ 114.249	\$ 365.275
	Insulina lispro	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 151.261	\$ 211.296	\$ 469.535
	Insulina glulisina	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 770.935	\$ 814.699	\$ 1.849.978
	Insulina asparta	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 924.222	\$ 924.912	\$ 1.881.624
	insulina humana regular (30%) insulina humana isofana (70%)	Inyectables de liberación convencional	UI	\$ 19.760	\$ 43.247	\$ 78.898
	Glibenclamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 8.204	\$ 17.025	\$ 48.704
	Gliclazida	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 89.206	\$ 89.206	\$ 89.206
	Glimepirida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 59.275	\$ 95.476	\$ 314.433

Fuente: elaboración propia.



### 6.1.3.2. Costos de los eventos en salud

En la Tabla 6-5 y la Tabla 6-6 se presentan los costos mensuales asociados a los eventos en salud y los efectos adversos contemplados en el modelo de decisión. Estos valores se obtuvieron a partir de la elaboración de casos tipo, en el que se describe el manejo clínico habitual de cada uno de estos eventos por parte de los profesionales de la salud. La metodología utilizada y los costos de cada evento se encuentran detallados en el Anexo L2. Costo mensual detallado de los eventos en salud. Estos costos están asociados al tratamiento mínimo de la condición para los eventos agudos o de corto plazo del modelo. Por tal motivo, los eventos ocurren una sola vez en el modelo y por ello solo se presentan sus costos mensuales.

**Tabla 6-5 Costos mensuales de control y promedio de efectos adversos (leves o no leves)**

Evento	Mensual		
	Costo inferior	Costo base	Costo superior
Control HbA1c	\$ 149.202	\$ 202.551	\$ 265.003
No control HbA1c	\$ 334.434	\$ 433.654	\$ 545.720
EA No Leve	\$ 3.422.108	\$ 7.059.565	\$ 13.876.220
EA Leve	\$ 649.478	\$ 1.073.085	\$ 2.034.236

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 6-6 Costos mensuales de efectos adversos**

Evento	Mensual		
	Costo inferior	Costo base	Costo superior
Hipoglicemia severa*	\$ 364.172	\$ 528.082	\$ 1.234.755
Cetoacidosis*	\$ 3.467.869	\$ 8.752.797	\$ 24.038.077
Pancreatitis*	\$ 1.413.027	\$ 3.057.181	\$ 6.835.913
Insuficiencia renal aguda*	\$ 8.443.366	\$ 15.900.198	\$ 23.396.136
Diarrea**	\$ 558.864	\$ 727.618	\$ 956.373
Náuseas y vómito**	\$ 5.628	\$ 6.655	\$ 8.392
Infecciones de las vías respiratorias superiores (nasofaringitis)**	\$ 27.699	\$ 36.947	\$ 48.318
Colecistitis/Colelitiasis**	\$ 1.470.348	\$ 2.047.606	\$ 3.764.969
Infección vaginal**	\$ 24.909	\$ 34.373	\$ 46.191
Infección del tracto urinario**	\$ 1.809.420	\$ 3.585.312	\$ 7.381.174

\* Efectos adversos no leves. \*\* Efectos adversos leves

### 6.1.4. Probabilidades

La información de probabilidades necesaria para el cálculo de los resultados del modelo se construyó a partir del análisis de la evidencia clínica resumida en la sección 4.3 de este posicionamiento. A partir de dicho análisis, se encontró evidencia disponible únicamente



para tres grupos poblacionales específicos: pacientes de entre 18 y 65 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos (DM2-NC 18-65), pacientes mayores de 18 años con complicaciones renales con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2-Renales 18+), y pacientes mayores de 18 años con obesidad y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2-Obesidad 18+).

En el Anexo M, en la Tabla M-1 se presentan las probabilidades utilizadas en el modelo de decisión correspondiente al grupo poblacionales DM2-NC 18-65, mientras que en la Tabla M-2 se detallan las probabilidades utilizadas en el grupo DM2-Renales 18+, y finalmente, en la Tabla M-3 se muestran las probabilidades para el grupo DM2-Obesidad 18+.

### 6.1.5. Desenlaces y valoración

Siguiendo la recomendación del manual metodológico del IETS, se emplearon los AVAC que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada (3). En el modelo, se consideraron los eventos de interés como hipoglucemia, episodios severos o nocturnos, y otros eventos adversos relacionados con las terapias. Estos eventos están por confirmar una vez se termine la revisión de efectividad y seguridad. De los estudios revisados, se realizaron criterios de calidad metodológica; estos se exponen en la Tabla 6-7; **Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 6-7. Ponderaciones de utilidad

Evento	Utilidad	Intervalo		N	SD	Instrumento	Fuente
		Límite inferior	Límite superior				
Control HbA1c	0,85	0,82	0,87	356	NR	EQ5D	(32)
No control HbA1c	0,67	NR	NR	NR	NR		(33)
Hipoglucemia severa	-0,08	-0,09	-0,07	NR	NR	TTO	(34)
Cetoacidosis	-0,01	-0,01	-0,01	2383	0,01	EQ5D	(35)
Pancreatitis	0,79	0,65	0,93	20		Standard gamble	(36)
Insuficiencia renal aguda	-0,32	NR	NR	NR	NR	EQ5D	(37)
Diarrea	-0,32	-0,38	-0,26	451	NR	TTO	(38)
Náuseas y vómito	-0,25	-0,3	-0,2	451	NR	TTO	(38)
Infecciones de las vías respiratorias superiores (nasofaringitis)	0,73	0,72	0,73	2524	0,124	SF12	(39)
Colecistitis/Colelitiasis	-0,32	-0,44	-0,22	69	NR		(40)
Infección vaginal	0,96	0,5	1	NR	NR	Mapping MP-30D	(41)
Infección del tracto urinario	0,8	0,7	0,9	NR	NR	Standard gamble	(42)



Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes señaladas.

### 6.1.6. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. Con una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo Efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad ( $\lambda$ ). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la  $RICE < \lambda$  (3).

Para Colombia, el IETS realizó la estimación del umbral de costo-efectividad (UCE) (43), en donde se estableció que el umbral corresponde al 86% del Producto Interno Bruto (PIB) per cápita (pc) para los AVAC y 74,5% del PIB pc para los AVG. Como análisis adicionales, se compraron los resultados del caso base con umbrales 1 PIB pc y 3 PIB pc. En el año 2022 Colombia tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$28.338.255, lo que implica que el 86% del PIB per cápita corresponda a \$24.370.899 y tres PIB per cápita \$85.014.764 (44).

Como otra manera de presentar e interpretar los resultados, se hace uso del beneficio monetario neto (BMN). Este expresa las diferencias en efectividad en términos monetarios al hacer uso de los umbrales de costo-efectividad. Así, es posible reordenar las RICE e identificar aquella con mayor BMN como la más costo-efectiva dentro del umbral definido y no depender de una alternativa específica como comparador. Particularmente, es de utilidad cuando se están comparando muchas tecnologías (3).

Una vez se obtuvieron los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos, utilizando gráficos de tornado, y probabilísticos, a través de simulaciones de Monte Carlo, representadas mediante curvas de aceptabilidad. En el análisis probabilístico, a los costos se les asignó una distribución triangular y a las probabilidades y ponderaciones de utilidad distribuciones beta.

Todas las estimaciones se realizaron en el programa R version R 4.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## 6.2. Resultados

Considerando las limitaciones de tipo metodológico relacionadas con la falta de evidencia para algunas alternativas de evaluación y para algunas poblaciones específicas, a



continuación, se presentan los resultados de las preguntas de investigación 1, 4 y 6 (sección 6.1.1 Problema de decisión y marco del análisis). A continuación, se hace referencia a la presentación del caso base por cada pregunta que adecuadamente desarrollada con la evidencia encontrada.

### 6.2.1. Caso base

#### **DM2-NC 18-65: pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos**

En la Tabla 6-8 se presentan los resultados de costo efectividad de las nueve comparaciones de las que se encontró evidencia para este grupo poblacional. Este grupo se caracteriza por contar con evidencia para distintas comparaciones entre análogos del receptor GLP-1 en monoterapia y en diferentes dosificaciones. Cuando se compararon liraglutida, dulaglutida, exenatida y placebo, se encontró que la liraglutida de 1.8 mg tenía el costo más elevado dentro de este grupo, pero que su efectividad inferior a la de la exenatida y la dulaglutida de 1,5 mg, lo que la convierte en una estrategia dominada. En este grupo el mayor Beneficio Monetario Neto (BMN) lo obtiene el placebo, toda vez que en su modelación no es posible tener en cuenta ningún tipo de evento adverso asociado, y esto repercute significativamente en el costo esperado. En segundo lugar, se encuentra la dulaglutida a dosis de 0,75 mg, lo que la posiciona a la cabeza de este grupo en términos de BMN. Cuando se compara dulaglutida 0,75 mg con placebo la RICE es de \$26.893.361, lo cual, si bien excede el umbral definido, aún la ubica por debajo de 1 PIB per cápita, convirtiéndola en una alternativa potencialmente costo efectiva. En este grupo ninguna de las alternativas evaluadas es costo efectiva cuando se la compara con dulaglutida de 0,75 mg.

En ninguno de los casos en los que se comparó semaglutida con otros GLP-1 resultó costo-efectiva, toda vez que su costo esperado es el más alto dentro de su grupo terapéutico y su efectividad es muy similar a la de los otros GLP-1. Cuando se compara semaglutida oral a dosis de 3, 7 y 14 mg, la opción que logra un mayor BMN es la presentación oral de 3 mg, esto debido a su bajo costo esperado y a la efectividad más alta que logra respecto a otras dosificaciones.

#### **DM2-Renales 18+: pacientes mayores de 18 años con complicaciones renales y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2**

En la

Grupo poblacional	#	Alternativa	Costos	Utilidades	BMN	Posición
DM2-NC 18-65	1	Placebo	\$ 491.067	0,690	\$ 16.322.555	1
		Dula0.75	\$ 1.459.228	0,726	\$ 16.238.833	2



Grupo poblacional	#	Alternativa	Costos	Utilidades	BMN	Posición
		Exe2	\$ 2.085.978	0,731	\$ 15.726.730	3
		Lira1.2	\$ 2.060.635	0,722	\$ 15.528.208	4
		Dula1.5	\$ 2.406.477	0,731	\$ 15.417.270	5
		Lira1.8	\$ 2.909.914	0,729	\$ 14.857.160	6
	2	Exenatida	\$ 1.671.793	0,694	\$ 15.238.607	1
		Semaglutida	\$ 2.772.223	0,705	\$ 14.417.663	2
	3	Liraglutida	\$ 1.687.222	0,695	\$ 15.257.667	1
		Semaglutida	\$ 2.794.763	0,707	\$ 14.443.754	2
	4	Dulaglutida	\$ 1.705.243	0,687	\$ 15.033.740	1
		Semaglutida	\$ 2.244.000	0,689	\$ 14.549.426	2
	5	Semaglutida	\$ 2.498.863	0,698	\$ 14.505.425	1
		GLP1	\$ 5.774.883	0,689	\$ 11.011.224	2
	6	Lira1.2	\$ 2.151.238	0,728	\$ 15.593.851	1
		Semaglutida1	\$ 29.368.047	0,757	-\$ 10.920.842	2
	7	Placebo	\$ 490.611	0,681	\$ 16.113.551	1
		SemaOral3	\$ 1.478.876	0,661	\$ 14.632.825	2
		SemaOral7	\$ 2.603.233	0,658	\$ 13.433.787	3
		SemaOral14	\$ 4.210.804	0,655	\$ 11.763.071	4
	8	Placebo	\$ 505.957	0,682	\$ 16.123.096	1
		Sema0.5	\$ 9.355.239	0,705	\$ 7.817.840	2
		Sema1	\$ 16.982.609	0,703	\$ 151.469	3
	9	Dula0.75	\$ 1.994.588	0,717	\$ 15.485.373	1
		SemaOral3	\$ 2.128.436	0,664	\$ 14.044.375	2
		SemaOral7	\$ 3.914.519	0,657	\$ 12.093.606	3
		SemaOral14	\$ 5.430.620	0,654	\$ 10.509.348	4

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6-9 se presentan los resultados de costo efectividad de las tres comparaciones de las que se encontró evidencia para este grupo poblacional. Este grupo cuenta con evidencia para comparaciones entre los medicamentos pertenecientes al grupo farmacológico de los inhibidores del SGLT2, con placebo. En ninguno de los casos en que se comparó empaglifozina o dapagliflozina con placebo, estos resultaron ser costo-efectivos, dado que las diferencias en el costo esperado con placebo se ubicaban entre dos





y seis millones de pesos, mientras que la efectividad en términos de AVAC no mostró diferencias significativas. No se encontró evidencia que comparara dapagliflozina y empagliflozina en este grupo poblacional, no obstante, tomando como referencia el BMN, empagliflozina reporta un mayor BMN que la dapagliflozina.

### **DM2-Obesidad 18+: pacientes mayores de 18 años con obesidad y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2**

En la Tabla 6-10 se presentan los resultados de costo-efectividad de las cinco comparaciones de las que se encontró evidencia para este grupo poblacional. Este grupo cuenta con evidencia para comparaciones de terapias combinadas de empagliflozina+metformina (SGLT2+Biguanida), empagliflozina+linagliptina (SGLT2+iDPP-4), y metformina+insulina glargina (Biguanida +Insulina), todas ellas comparadas con placebo. En casi todos los casos estas comparaciones resultaron dominadas por placebo, excepto en la comparación empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg con placebo, en este caso la RICE es de \$21.818.778, lo cual la ubica como una estrategia costo efectiva bajo el umbral propuesto.

En un grupo adicional se compararon empagliflozina 10 mg + linagliptina 5mg, empagliflozina 25 mg + linagliptina 5mg, linagliptina 5 mg, empagliflozina 10 y 25 mg, obteniendo que la estrategia empagliflozina 10 mg + linagliptina 5mg registra el mayor BMN entre las opciones evaluadas. En este grupo, las opciones linagliptina 5 mg y empagliflozina 25 mg + linagliptina 5 mg son estrategias dominadas por empagliflozina 10 mg y empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg, respectivamente. Cuando se compara empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg con empagliflozina 10 mg (opción más barata), la RICE es de \$11.992.190, lo cual la convierte en una estrategia costo efectiva.



Tabla 6-8 Resultados de costo-efectividad para la población DM2-NC 18-65

Grupo poblacional	#	Alternativa	Costos	Utilidades	BMN	Posición
DM2-NC 18-65	1	Placebo	\$ 491.067	0,690	\$ 16.322.555	1
		Dula0.75	\$ 1.459.228	0,726	\$ 16.238.833	2
		Exe2	\$ 2.085.978	0,731	\$ 15.726.730	3
		Lira1.2	\$ 2.060.635	0,722	\$ 15.528.208	4
		Dula1.5	\$ 2.406.477	0,731	\$ 15.417.270	5
		Lira1.8	\$ 2.909.914	0,729	\$ 14.857.160	6
	2	Exenatida	\$ 1.671.793	0,694	\$ 15.238.607	1
		Semaglutida	\$ 2.772.223	0,705	\$ 14.417.663	2
	3	Liraglutida	\$ 1.687.222	0,695	\$ 15.257.667	1
		Semaglutida	\$ 2.794.763	0,707	\$ 14.443.754	2
	4	Dulaglutida	\$ 1.705.243	0,687	\$ 15.033.740	1
		Semaglutida	\$ 2.244.000	0,689	\$ 14.549.426	2
	5	Semaglutida	\$ 2.498.863	0,698	\$ 14.505.425	1
		GLP1	\$ 5.774.883	0,689	\$ 11.011.224	2
	6	Lira1.2	\$ 2.151.238	0,728	\$ 15.593.851	1
		Semaglutida1	\$ 29.368.047	0,757	-\$ 10.920.842	2
	7	Placebo	\$ 490.611	0,681	\$ 16.113.551	1
		SemaOral3	\$ 1.478.876	0,661	\$ 14.632.825	2
		SemaOral7	\$ 2.603.233	0,658	\$ 13.433.787	3
		SemaOral14	\$ 4.210.804	0,655	\$ 11.763.071	4
	8	Placebo	\$ 505.957	0,682	\$ 16.123.096	1
		Sema0.5	\$ 9.355.239	0,705	\$ 7.817.840	2



Grupo poblacional	#	Alternativa	Costos	Utilidades	BMN	Posición
	9	Sema1	\$ 16.982.609	0,703	\$ 151.469	3
		Dula0.75	\$ 1.994.588	0,717	\$ 15.485.373	1
		SemaOral3	\$ 2.128.436	0,664	\$ 14.044.375	2
		SemaOral7	\$ 3.914.519	0,657	\$ 12.093.606	3
		SemaOral14	\$ 5.430.620	0,654	\$ 10.509.348	4

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6-9 Resultados de costo-efectividad para la población DM2-Renales +18

Grupo poblacional	#	Alternativa	Costos	Utilidades	BMN	Posición
DM2-Renales 18+	1	Placebo	\$ 519.900	0,676	\$ 15.966.800	1
		SGLT2Empa10o25Dapa5	\$ 1.106.839	0,678	\$ 15.410.817	2
	2	Placebo	\$ 306.685	0,790	\$ 18.949.120	1
		Empa10	\$ 1.209.949	0,780	\$ 17.796.859	2
	3	Placebo	\$ 417.221	0,731	\$ 17.403.006	1
		Dapagliflozina	\$ 2.070.295	0,745	\$ 16.084.016	2

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6-10 Resultados de costo-efectividad para la población DM2-Obesidad +18

Grupo poblacional	#	Alternativa	Costos	Utilidades	BMN	Posición
DM2-Obesidad 18+	1	Placebo	\$ 490.740	0,693	\$ 16.387.567	1
		Empa10Met	\$ 1.480.957	0,679	\$ 15.055.569	2



	2	Placebo	\$ 476.882	0,7	\$ 16.585.926	1
		Empa25Met	\$ 1.223.576	0,677	\$ 15.279.683	2
	3	Empa10Lina5	\$ 1.264.108	0,735	\$ 16.639.938	1
		Placebo	\$ 478.632	0,699	\$ 16.560.870	2
	4	Placebo	\$ 478.750	0,699	\$ 16.559.191	1
		MetNInsulGlar	\$ 3.685.903	0,684	\$ 12.987.526	2
	5	Empa10Lina5	\$ 1.175.384	0,719	\$ 16.338.406	1
		Empa10	\$ 923.548	0,698	\$ 16.075.455	2
		Empa25	\$ 1.101.092	0,7	\$ 15.952.150	3
		Lina5	\$ 972.116	0,692	\$ 15.882.053	4
Empa25Lina5		\$ 1.556.393	0,711	\$ 15.783.309	5	

Fuente: elaboración propia.



### 6.2.2. Análisis de sensibilidad

#### **DM2-NC 18-65: pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos**

En la Figura N-1 del Anexo N, correspondiente a las comparaciones de liraglutida 1.2mg, liraglutida 1.8 mg, exenatida 2 mg, dulaglutida 0.75 mg y dulaglutida 1.5 mg comparadas con placebo, se encuentra que las cuatro principales fuentes de variación corresponden a: 1) la probabilidad de control de la DM2 con dulaglutida de 0.75 mg; 2) la probabilidad inicial de control de la DM2 con exenatida; 3) los beneficios/utilidades de no presentar efectos adversos (EA) de liraglutida 1.8 mg; y 4) los beneficios/utilidades de no presentar EA de dulaglutida 1.5 mg. Para estas mismas comparaciones, la Figura N-18 del Anexo N presenta un análisis multivariado de variación en la RICE y la aceptabilidad (mediante curvas de aceptabilidad). Allí se evidencia que al umbral establecido la dulaglutida de 0.75 mg tiene una probabilidad del 95% de ser costo-efectiva, llegando a ser costo-efectivo solo un 41% de las veces cuando se toma el máximo umbral de 3 PIB per cápita. Por su parte, las intervenciones aumentan su proporción de resultados costo-efectivos a partir del mismo punto, pero llegando a un máximo de cerca de 26% en el umbral más alto (lo que ocurre en exenatida de 2 mg).

La Figura N-2 presenta la comparación entre semaglutida y exenatida, siendo las cuatro mayores fuentes de variación: 1) el costo de la semaglutida; 2) los beneficios/utilidades de no presentar un EA de semaglutida; 3) los beneficios/utilidades de presentar un evento adverso leve (EAL) de semaglutida; y 4) la probabilidad de control de la DM2 de exenatida. Por otro lado, la Figura N-19 del Anexo N, permite observar que la exenatida se mantiene costo-efectiva hasta alrededor de los 14 millones de pesos, llegando a ser costo-efectiva solo un 75% de las veces cuando se toma el máximo umbral de 3 PIB per cápita. Por su parte, la semaglutida aumenta su proporción de resultados costo-efectivos a partir del mismo punto, pero llegando a un máximo de cerca de 25% en el umbral más alto.

La Figura N-3 presenta la comparación entre semaglutida y liraglutida, donde las cuatro mayores fuentes de variación: 1) el costo de la semaglutida; 2) los beneficios/utilidades de no presentar un EA de semaglutida; 3) los beneficios/utilidades de presentar un evento adverso leve (EAL) de semaglutida; y 4) la probabilidad de control de la DM2 con liraglutida. Por otro lado, la Figura N-20 del Anexo N, permite observar que la liraglutida se mantiene costo-efectiva hasta alrededor de los 18 millones de pesos, llegando a ser costo-efectiva solo un 73% de las veces cuando se toma el máximo umbral de 3 PIB per cápita. Por su parte, la semaglutida aumenta su proporción de resultados costo-efectivos a partir del mismo punto, pero llegando a un máximo de cerca de 27% en el umbral más alto.

La Figura N-4 presenta la comparación entre semaglutida y dulaglutida, encontrando como las cuatro mayores fuentes de variación: 1) los beneficios/utilidades de presentarse EAL de semaglutida; 2) los beneficios/utilidades de no presentarse EA en dulaglutida; 3) el costo de la semaglutida; y 4) la probabilidad de control de la DM2 con semaglutida. Por otro lado,



la Figura N-21 del Anexo N, permite observar que la dulaglutida empieza siendo costo-efectiva cerca de un 96% de las veces y se mantiene como tal hasta el 90% de las veces cuando se toma el máximo umbral de 3 PIB per cápita. Por su parte, la semaglutida aumenta su proporción de resultados costo-efectivos a partir del mismo punto, pero llegando a un máximo de cerca de 10% en el umbral más alto.

La Figura N-5 presenta la comparación entre semaglutida y GLP1, encontrando como las cuatro mayores fuentes de variación: 1) los beneficios/utilidades de no presentarse EA de semaglutida; 2) los beneficios/utilidades de presentarse EAL en semaglutida; 3) los costos de la semaglutida; y 4) la probabilidad de control de la DM2 de GLP1. Por otro lado, la Figura N-22 del Anexo N, permite observar que la semaglutida se mantiene costo-efectiva el 100% de las veces aún bajo el umbral más alto.

La Figura N-6 presenta la comparación entre semaglutida de 1.0 mg y liraglutida de 1.2 mg, encontrando como las cuatro mayores fuentes de variación: 1) los beneficios/utilidades de no presentarse EA de semaglutida 1.0 mg; 2) los beneficios/utilidades de presentarse EAL en semaglutida 1.0 mg; 3) los beneficios/utilidades de no presentarse EA de la liraglutida 1.2 mg; y 4) la probabilidad de control de la liraglutida de 1.2 mg. Por otro lado, la Figura N-23 del Anexo N, permite observar que la liraglutida de 1.2 mg se mantiene costo-efectiva el 100% de las veces aún bajo el umbral más alto.

La Figura N-7 presenta las comparaciones entre semaglutida oral 3 mg, semaglutida oral 7 mg y semaglutida oral 14 mg, en comparación con placebo. Allí se encontraron como las cuatro mayores fuentes de variación: 1) el costo de la semaglutida oral de 14 mg; 2) el costo de la semaglutida oral de 7 mg; 3) los beneficios/utilidades de presentar un EAL de semaglutida oral de 14 mg; y 4) los beneficios/utilidades de presentar un EAL de semaglutida oral de 7 mg. Por otro lado, la Figura N-24 del Anexo N, permite observar que la semaglutida oral de 3 mg se mantiene costo-efectiva hasta alrededor de los 28 millones de pesos, llegando a ser costo-efectivo solo un 92% de las veces cuando se toma el máximo umbral de 3 PIB per cápita. Por su parte, las intervenciones aumentan su proporción de resultados costo-efectivos a partir del mismo punto, pero llegando a un máximo de cerca de 7% en el umbral más alto (lo que ocurre en semaglutida oral de 7 mg).

La Figura N-8 presenta las comparaciones entre semaglutida 0.5 mg y semaglutida 1.0 mg, en comparación con placebo. En estas comparaciones se encontraron como las cuatro mayores fuentes de variación: 1) la probabilidad de control de la DM2 de semaglutida de 1.0 mg; 2) la probabilidad de control de la DM2 de semaglutida de 0.5 mg; 3) el costo de adición de medicamento de semaglutida 1.0 mg; y 4) el costo de adición de medicamento de semaglutida de 0.5 mg. Por otro lado, la Figura N-25 del Anexo N, permite observar que la semaglutida de 0.5 mg se mantiene costo-efectiva el 100% de las veces aún bajo el umbral más alto frente a las 2 intervenciones.

La Figura N-9 presenta las comparaciones entre semaglutida oral 3 mg, semaglutida oral 7 mg y semaglutida oral 14 mg, en comparación con dulaglutida 0.75 mg. Allí se encontraron como las cuatro mayores fuentes de variación: 1) el costo de la semaglutida oral de 14 mg; 2) el costo del ajuste de dosis de la semaglutida oral de 7 mg; 3) el costo del ajuste de dosis



de la semaglutida oral de 14 mg; y 4) el costo de la semaglutida oral de 7 mg. Por otro lado, la Figura N-26 del Anexo N, permite observar que, la dulaglutida de 0.75 mg empieza siendo la intervención más costo-efectiva un 85% de las veces y en la medida que se evalúan umbrales cercanos a los 6 millones de pesos llega a serlo el 100% de las veces manteniendo esta situación incluso hasta el umbral más alto evaluado. Por otro lado, la semaglutida oral en sus distintas dosificaciones no logra ser costo efectiva en ninguno de los umbrales evaluados.

### **DM2-Renales 18+: pacientes mayores de 18 años con complicaciones renales y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2**

La Figura N-10 del Anexo N, presenta las variaciones univariadas (mediante un gráfico de tornado) de la RICE ante cambios en los parámetros para cada una de las comparaciones terapéuticas. En el panel A, correspondiente a la comparación de SGLT2i (que incluye como grupo a la empaglifozina 10 mg, empaglifozina 25 mg y dapagliflozina 5 mg) y el placebo, se encuentra que las cuatro principales fuentes de variación corresponden a: 1) los beneficios/utilidades de no presentarse un EA con SGLT2i; 2) la probabilidad de presentarse un efecto adverso no leve (EANL) en la rama de control con SGLT2i; 3) los beneficios/utilidades de no presentarse un EA con placebo; y 4) el costo de adición de medicamento de SGLT2i. Para esta misma comparación, la Figura N-27 del Anexo N presenta un análisis multivariado de variación en la RICE y la aceptabilidad (mediante curvas de aceptabilidad). Allí se evidencia que el placebo se mantiene costo-efectivo el 100% de las veces hasta cerca de los 25 millones de pesos para terminar siéndolo cerca de un 83% de las veces bajo el umbral más alto frente al SGLT2i. Por otro lado, el SGLT2i empieza a resultar costo efectivo después del mismo punto, pero llegando solo hasta un 17% de las veces en el umbral más alto.

La Figura N-11 presenta la comparación entre empaglifozina 10 mg y placebo, siendo las cuatro mayores fuentes de variación: 1) los beneficios/utilidades de no presentarse EA con empaglifozina 10 mg; 2) los beneficios/utilidades de no presentarse EA con placebo; 3) los beneficios/utilidades de presentarse EAL con empaglifozina 10 mg; y 4) el costo del ajuste de dosis de empaglifozina de 10 mg. Por otro lado, la Figura N-28 del Anexo N, permite observar que, a partir de cerca de los 6 millones de pesos, el placebo empieza a dejar de ser costo-efectivo el 100% de las veces llegando ser alrededor del 78% de las veces costo-efectivo en el umbral más alto, mientras la empaglifozina 10 mg aumenta hasta cerca del 22% de las veces.

La Figura N-12 presenta la comparación entre dapagliflozina y placebo, siendo las cuatro mayores fuentes de variación: 1) los beneficios/utilidades de no presentarse EA con dapagliflozina; 2) la probabilidad de presentarse un EANL en la rama de control de dapagliflozina; 3) los beneficios/utilidades de presentarse un EAL con dapagliflozina; y 4) la probabilidad de control de la DM2 con dapagliflozina. Por otro lado, la Figura N-29 del Anexo N, permite observar que, a partir de cerca de los 23 millones de pesos, el placebo empieza a dejar de ser costo-efectivo el 100% de las veces llegando ser alrededor del 65% de las veces costo-efectivo en el umbral más alto, mientras la dapagliflozina aumenta hasta cerca del 40% de las veces.



## **DM2-Obesidad 18+: pacientes mayores de 18 años con obesidad y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2**

La Figura N-13 del Anexo N, presenta las variaciones univariadas (mediante un gráfico de tornado) de la RICE ante cambios en los parámetros para cada una de las comparaciones terapéuticas. En el panel A, correspondiente a la comparación de empaglifozina 10 mg más metformina y el placebo, se encuentra que las cuatro principales fuentes de variación corresponden a: 1) la probabilidad de control de la DM2 con placebo; 2) la probabilidad de presentarse un EAL en la rama de control con empagliflozina 10 mg más metformina; 3) los beneficios/utilidades de presentarse un EAL con empagliflozina 10 mg más metformina; y 4) el costo de ajuste de dosis de la empagliflozina 10 mg más metformina. Para esta misma comparación, la Figura N-30 del Anexo N presenta un análisis multivariado de variación en la RICE y la aceptabilidad (mediante curvas de aceptabilidad). Allí se evidencia que el placebo se mantiene costo-efectivo el 100% de las veces aún bajo el umbral más alto frente a la empagliflozina 10 mg más metformina.

La Figura N-14 presenta la comparación entre empaglifozina 25 mg más metformina y placebo, siendo las cuatro mayores fuentes de variación: 1) la probabilidad control de la DM2 con placebo; 2) la probabilidad de presentarse un EAL en la rama de control con empagliflozina 25 mg más metformina; 3) la probabilidad de control de la DM2 con empagliflozina 25 mg más metformina; y 4) el costo de adición de medicamento de la empagliflozina 25 mg más metformina. Por otro lado, la Figura N-31 del Anexo N, permite observar que el placebo se mantiene costo-efectivo el 100% de las veces aún bajo el umbral más alto frente a la metformina 25 mg más metformina.

La Figura N-15 presenta la comparación entre empaglifozina 10 mg más linagliptina 5 mg y placebo, siendo las cuatro mayores fuentes de variación: 1) la probabilidad de control de la DM2 con empagliflozina 10 mg más linagliptina 5 mg; 2) la probabilidad de control de la DM2 con placebo; 3) los beneficios/utilidades de no presentarse un EA con empagliflozina 10 mg más linagliptina 5 mg; y 4) el costo de ajuste de dosis con empagliflozina 10 mg más linagliptina 5 mg. Por otro lado, la Figura N-32 del Anexo N, permite observar que, a partir de cerca de los 12 millones de pesos, el placebo empieza a dejar de ser costo-efectivo el 100% de las veces llegando ser alrededor del 7% de las veces costo-efectivo en el umbral más alto, mientras la empagliflozina 10 mg más linagliptina 5 mg aumenta hasta cerca del 93% de las veces.

La Figura N-16 presenta la comparación entre metformina 850 o 1000 mg oral dos veces a día más insulina glargina de aplicación subcutánea dos veces al día y placebo, siendo las cuatro mayores fuentes de variación: 1) la probabilidad de control de la DM2 con placebo; 2) los beneficios/utilidades de presentarse un EAL con metformina 850 o 1000 mg oral dos veces a día más insulina glargina de aplicación subcutánea dos veces al día; 3) el costo de adición de medicamento con metformina 850 o 1000 mg oral dos veces a día más insulina glargina de aplicación subcutánea dos veces al día; y 4) la probabilidad de presentarse un EAL en la rama de control con metformina 850 o 1000 mg oral dos veces a día más insulina glargina de aplicación subcutánea dos veces al día. Por otro lado, la Figura N-33 del Anexo N, permite observar que, a partir de cerca de los 43 millones de pesos, el placebo empieza





a dejar de ser costo-efectivo el 100% de las veces llegando ser de alrededor del 99% en el umbral más alto, mientras la metformina 850 o 1000 mg oral dos veces a día más insulina glargina de aplicación subcutánea dos veces al día aumenta a partir del mismo punto hasta un máximo de cerca del 1% de las veces en el umbral más alto.

La Figura N-17 presenta las comparaciones entre empaglifozina 10 mg más linagliptina 5 mg, empaglifozina 25 mg, empaglifozina 10 mg y empaglifozina 25 mg más linagliptina 5 mg, en comparación con linagliptina 5 mg. Allí se encontraron como las cuatro mayores fuentes de variación: 1) la probabilidad de control de la DM2 con empaglifozina 10 mg más linagliptina 5 mg; 2) la probabilidad de control de la DM2 con linagliptina 5 mg; 3) la probabilidad de control de la DM2 con empaglifozina 25 mg; y 4) la probabilidad de control de la DM2 con empaglifozina 10 mg. Por otro lado, la Figura N-34 del Anexo N, permite observar que la empaglifozina 10 mg se mantiene como la intervención costo-efectiva en la mayoría de veces (llegando a un máximo de cerca de un 58% de las veces) hasta cerca de los 13 millones de pesos, punto en el que la empaglifozina 10 mg más linagliptina 6 mg empieza a ser la que resulta costo efectiva la mayoría de veces (con cerca de un 69% de las veces en el umbral del 86% del PIB per cápita) aumentando en el último umbral hasta cerca de un 88% de las veces. Por su parte, la empaglifozina 10 mg disminuye la proporción de veces que resulta costo-efectiva hasta cerca de un 5% con las otras comparaciones teniendo aumentos en las proporciones relativamente bajos y representando menos del 12% (cada una) en el umbral más alto.

### 6.3. Conclusiones

La evaluación económica permite analizar la efectividad, seguridad y los costos para el tratamiento de diabetes mellitus en 2 en el marco de la atención primaria en salud. Se consideraron todas opciones de manejo farmacológico para esta condición de interés, con énfasis en 6 poblaciones o grupos de riesgo. Sin embargo, solo se pudo obtener la información pertinente para la construcción del caso base de 3 de las 6 poblaciones que son:

1. Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos
2. Pacientes mayores de 18 años con complicaciones renales y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
3. Pacientes mayores de 18 años con obesidad y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Para la primera población de pacientes, se encontró evidencia solo para análogos del receptor GLP-1. En este grupo la dulaglutida de 0.75 mg parece ser una estrategia costo efectiva para lograr el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Por su parte, la semaglutida oral no logró alcanzar los umbrales de costo efectividad en ninguna de las comparaciones en donde se le tuvo en cuenta, toda vez que es una estrategia más costosa y menos efectiva que sus pares GLP-1.



En la población de pacientes renales, los medicamentos del grupo de SGLT 2 no fueron costo-efectivos frente al placebo, sin encontrar información que permitiera encontrar diferencias entre la empaglifozina versus dapaglifozina. La empaglifozina mostró un BMN superior a la dapaglifozina en este grupo poblacional, no obstante, esta afirmación debe ser revisada a futuro en la medida que se cuente con evidencia disponible que permita determinar las diferencias en efectividad de los dos SGLT2 disponibles hasta el momento en Colombia.

Por último, en el grupo de los pacientes con obesidad, para las comparaciones de terapias combinadas de empaglifozina+metformina (SGLT2+Biguanida), y metformina+insulina glargina (Biguanida +Insulina) no fueron costo-efectivas frente al placebo. No obstante, la combinación empaglifozina+linagliptina (SGLT2+iDPP-4) resultó ser una estrategia costo efectiva cuando se la compara con placebo.

Por su parte, para la comparación empaglifozina 10 mg + linagliptina 5mg, empaglifozina 25 mg + linagliptina 5mg y linagliptina 5 mg + empaglifozina 10 y 25 mg. La estrategia que combina empaglifozina 10 mg + linagliptina 5mg (SGLT2 + iDPP4) registra el mayor BMN entre las otras opciones comparadas y resulta ser una opción costo efectiva frente a empaglifozina 10 mg.

Las limitaciones de este estudio están mayormente relacionadas con los hallazgos de la revisión de efectividad y seguridad, uno de los insumos más importantes para la construcción del árbol de decisión propuesto. Una de las limitaciones más importantes tiene que ver con la agrupación de la evidencia y las comparaciones con placebo, lo cual no permite ver efectividad real de una molécula con respecto a otra. Adicionalmente, no fue posible encontrar información con desenlaces dicotómicos, que pudieran evidenciar de forma simple el control o no de los niveles de hemoglobina glicosilada con las intervenciones evaluadas. En general, la falta de disponibilidad de una revisión sistemática que compare todos los medicamentos incluidos en este posicionamiento y la escasa evidencia de seguridad en el ensayos y revisiones sistemáticas se convierte en una de las principales limitaciones de esta evaluación económica.



#### 6.4. Referencias

1. American Diabetes Association. *Standards of Care in Diabetes—2023* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2 de enero de 2023;41(1):4-31.
2. Type 2 diabetes in adults: management. National Institute for Health and Care Excellence NICE. 11 de mayo de 2023;1-90.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Guía para profesionales de la salud. 2015.
4. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS.pdf. Instituto de Evaluación de Tecnológica en salud; 2014.
5. Langer J, Wolden ML, Shimoda S, Sato M, Araki E. Short-Term Cost-Effectiveness of Switching to Insulin Degludec in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Receiving Basal-Bolus Therapy. *Diabetes Ther*. agosto de 2019;10(4):1347-56.
6. Reifsnider OS, Kansal AR, Gandhi PK, Cragin L, Brand SB, Pfarr E, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin, dapagliflozin, or standard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 3 de mayo de 2021;9(1):e001313.
7. Alshehri A, Alkhuzam K, Niu S, Jiao T, Zhang Y, Shao H. EE205 Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin Versus Albiglutide Among Individuals with Type 2 Diabetes in the US. *Value Health*. julio de 2022;25(7):S373-4.
8. Reifsnider OS, Kansal AR, Franke J, Lee J, George JT, Brueckmann M, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin in the UK in an EMPA-REG OUTCOME subgroup with type 2 diabetes and heart failure. *ESC Heart Fail*. diciembre de 2020;7(6):3910-8.
9. Gourzoulidis G, Tzanetakos C, Ioannidis I, Tsimihodimos V, Diogo V, Karpouzou G, et al. Cost-effectiveness of Empagliflozin Compared with Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease in Greece. *Clin Drug Investig*. abril de 2021;41(4):371-80.
10. Men P, Liu T, Zhai S. Empagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with High Cardiovascular Risk: A Model-Based Cost-Utility Analysis in China. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 11 de agosto de 2020;13:2823-31.
11. Kaku K, Haneda M, Sakamaki H, Yasui A, Murata T, Ustyugova A, et al. Cost-effectiveness Analysis of Empagliflozin in Japan Based on Results From the Asian subpopulation in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Clin Ther*. 1 de octubre de 2019;41(10):2021-2040.e11.



12. Shao H, Shi L, Fonseca V, Alsaleh AJO, Gill J, Nicholls C. Cost-effectiveness analysis of once-daily insulin glargine 300 U/mL versus insulin degludec 100 U/mL using the BRAVO diabetes model. *Diabet Med.* 2023;40(9):e15112.
13. Johansen P, Håkan-Bloch J, Liu AR, Bech PG, Persson S, Leiter LA. Cost Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Weekly Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes in Canada. *PharmacoEconomics Open.* 29 de marzo de 2019;3(4):537-50.
14. Yang CY, Chen YR, Ou HT, Kuo S. Cost-effectiveness of GLP-1 receptor agonists versus insulin for the treatment of type 2 diabetes: a real-world study and systematic review. *Cardiovasc Diabetol.* 19 de enero de 2021;20(1):21.
15. Shah D, Risebrough NA, Perdriet J, Iyer NN, Gamble C, Dang-Tan T. Cost-effectiveness and budget impact of liraglutide in type 2 diabetes patients with elevated cardiovascular risk: a US-managed care perspective. *Clin Outcomes Res CEOR.* 14 de noviembre de 2018;10:791-803.
16. Ericsson Å, Fridhammar A. Cost-effectiveness of once-weekly semaglutide versus dulaglutide and lixisenatide in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control in Sweden. *J Med Econ.* 3 de octubre de 2019;22(10):997-1005.
17. Ekhlesi M, Taheri S, Yousefi N. Cost-Effectiveness of Dulaglutide Versus Liraglutide for Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Iran. *Value Health Reg Issues.* noviembre de 2022;32:54-61.
18. Nian H, Wan X, Ma J, Jie F, Wu B. Economic evaluation of dapagliflozin versus metformin in Chinese patients whose diabetes is inadequately controlled with diet and exercise. *Cost Eff Resour Alloc CE.* 28 de febrero de 2020;18:12.
19. Deerochanawong C, Vareesangthip K, Piyayotai D, Thongsuk D, Pojchaijongdee N, Permsuwan U. Cost-Utility Analysis of Dapagliflozin as an Add-On to Standard Treatment for Patients with Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease in Thailand. *Diabetes Ther.* julio de 2021;12(7):1947-63.
20. Jiang Y, Liu J, Chen X, Yang W, Jia W, Wu J. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 1 de marzo de 2021;38(3):1470-82.
21. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* febrero de 2018;41(2):258-66.
22. Patoulias D, Popovic DS, Stoian AP, Janez A, Sahebkar A, Rizzo M. Effect of semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardio-metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of head-to-head, phase 3, randomized controlled trials. *J Diabetes Complications.* agosto de 2023;37(8):108529.



23. Capehorn M, Hallén N, Baker-Knight J, Glah D, Hunt B. Evaluating the Cost-Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide 1 mg Versus Empagliflozin 25 mg for Treatment of Patients with Type 2 Diabetes in the UK Setting. *Diabetes Ther.* febrero de 2021;12(2):537-55.
24. Alhindi Y, Avery A. The efficacy and safety of oral semaglutide for glycaemic management in adults with type 2 diabetes compared to subcutaneous semaglutide, placebo, and other GLP-1 RA comparators: A systematic review and network meta-analysis. *Contemp Clin Trials Commun.* agosto de 2022;28:100944.
25. Sorli C, Harashima S ichi, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 de abril de 2017;5(4):251-60.
26. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mayo de 2020;8(5):392-406.
27. AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q, Al Hakim M, Chaaban A, Boobes Y. Outcomes of SGLT2 Inhibitors Use in Diabetic Renal Transplant Patients. *Transplant Proc.* febrero de 2020;52(1):175-8.
28. Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, Ristl R, Kopecky C, Tura A, et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* marzo de 2019;19(3):907-19.
29. kong jin, Joon J, Chul Y, Eun W, Hyuk K, Sung Hyun S. SP770SODIUM/GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBOTOR FOR THE TREATMENT OF DIABETES IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS. *Nephrol Dial Transplant.* 1 de junio de 2019;34(Supplement\_1):gfz103.SP770.
30. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, Götz S, Maldonado-Lutomirsky M, Woerle HJ, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab.* 1 de febrero de 2017;19(2):266-74.
31. Jung S, Bosch A, Kannenkeril D, Karg MV, Striepe K, Bramlage P, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin improves blood pressure and vascular function in type 2 diabetes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 1 de noviembre de 2020;6(6):364-71.
32. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* marzo de 2015;38(3):394-402.



33. Solli O, Stavem K, Kristiansen I. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):18.
34. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Winn A, Zarei P, et al. Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Adults With Type 1 Diabetes Compared With Self-Monitoring of Blood Glucose: The DIAMOND Randomized Trial. *Diabetes Care*. 1 de junio de 2018;41(6):1227-34.
35. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):90.
36. Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. *Med Decis Making*. noviembre de 2016;36(8):1020-33.
37. Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F, Connors AF. Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae. *Gastroenterology*. junio de 2001;120(7):1640-56.
38. Constanti M, Floyd CN, Glover M, Boffa R, Wierzbicki AS, McManus RJ. Cost-Effectiveness of Initiating Pharmacological Treatment in Stage One Hypertension Based on 10-Year Cardiovascular Disease Risk: A Markov Modeling Study. *Hypertension*. febrero de 2021;77(2):682-91.
39. Li J, Zhang T, Xu Y, Lu P, Zhu J, Liang W, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced NSCLC. *Immunotherapy*. octubre de 2020;12(14):1067-75.
40. Kass B, Icke K, Witt CM, Reinhold T. Effectiveness and cost-effectiveness of treatment with additional enrollment to a homeopathic integrated care contract in Germany. *BMC Health Serv Res*. diciembre de 2020;20(1):872.
41. Williamson A, De León LP, Garza FR, Macías V, Flores Navarro H. Bridging the gap: an economic case study of the impact and cost effectiveness of comprehensive healthcare intermediaries in rural Mexico. *Health Res Policy Syst*. diciembre de 2020;18(1):49.
42. Wallace SL, St Martin B, Lee K, Sokol ER. A cost-effectiveness analysis of vaginal carbon dioxide laser therapy compared with standard medical therapies for genitourinary syndrome of menopause-associated dyspareunia. *Am J Obstet Gynecol*. diciembre de 2020;223(6):890.e1-890.e12.
43. Sharma V, Wymer KM, Borah BJ, Saigal CS, Litwin MS, Packiam VT, et al. Cost-Effectiveness of Maintenance bacillus Calmette-Guérin for Intermediate and High Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. septiembre de 2020;204(3):442-9.



44. Espinosa O, Rodríguez-Lesmes P, Orozco L, Ávila D, Enríquez H, Romano G, et al. Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy Plan.* 1 de marzo de 2022;37(3):359-68.
45. DANE - Cuentas nacionales anuales [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/cuentas-nacionales/cuentas-nacionales-anuales>



## 7. Valoración del posicionamiento terapéutico

### 7.1. Metodología

La evaluación del posicionamiento terapéutico tuvo lugar mediante dos paneles. En el primer panel de expertos, desarrollado el 06 de diciembre de 2023 a través de la plataforma Zoom, no se pudo desarrollar los procesos de votación dado que los expertos manifestaron requerir más tiempo para la revisión minuciosa de la evidencia que previamente se les había compartido, pero que no les llegó con antelación suficiente dado que fue necesario hacer el proceso de verificación de conflictos de interés antes de compartir la información. El segundo panel se desarrolló el 11 de diciembre de 2023. Para este segundo panel los expertos confirmaron que efectivamente ya habían revisado la información de efectividad, seguridad y evaluación económica; sin embargo, se realizó una breve presentación con la síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad de los medicamentos sometidos al proceso de posicionamiento antes de proceder a las votaciones.

#### 7.1.1. Participantes

El panel de votación final estuvo compuesto por especialistas en la materia, incluyendo cinco médicos especialistas (en medicina interna y nefrología) de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (ASOCOLNEF) y la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI). Adicionalmente, se contó con la participación del grupo desarrollador conformado por expertos en epidemiología, química farmacéutica, economía de la salud y analítica de datos del IETS, además de la asistencia de los delegados del Ministerio de Salud y Protección Social. En el documento adjunto se detalla el proceso utilizado para identificar y seleccionar a los participantes, invitarlos a formar parte del ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de interés, y finalmente, incorporarlos al proceso de posicionamiento.

#### 7.1.2. Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
2. Explicación de la metodología de la votación
3. Votación posicionamiento terapéutico
4. Revisión de los resultados de la votación.
5. Ampliación de la información de evaluación económica
6. Análisis de consideraciones adicionales.

#### 7.1.3. Votación

Se llevó a cabo el posicionamiento para cada uno de los seis grupos poblacionales priorizados en un proceso de votación por aparte. Dada la extensa variedad de medicamentos con registro INVIMA disponibles para cada subgrupo de votación y, ante el riesgo de perder coherencia y reproducibilidad en las respuestas, se optó por emplear un





modelo de votación en el que se asignó una puntuación de 1 a 10 a cada tecnología (siendo 1 la preferencia más baja y 10 la preferencia más alta). A través de la suma de las votaciones, se determinaron las posiciones de cada una de las tecnologías.

Posteriormente, dado que algunas tecnologías podrían obtener puntuaciones iguales en el proceso de votación, se procedió a proponerles a los expertos dos alternativas de desempate. La primera consistió en utilizar los costos de los medicamentos, dando mejor posición a aquel medicamento con el menor costo. La segunda alternativa consistió en someter los medicamentos empatados a un segundo proceso de votación utilizando la regla de Borda. Sin embargo, los especialistas finalmente estuvieron de acuerdo de forma unánime en utilizar la información de los costos para realizar los desempates.

Dado que no fue posible convocar en una sola sesión a los expertos, se realizó una votación asincrónica con el envío previo de la grabación de las presentaciones con los insumos para que dichos expertos votaran de forma informada.

Con el fin de llevar a cabo esta actividad, se proporcionó a los expertos un enlace a un formulario alojado en Google Docs, en el que se llevó la votación. Se proporciona un ejemplo específico de los formularios utilizados en la etapa de votación en la Figura 7-1.



Figura 7- 1. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico. Primera etapa.

**Grupo 1. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos.**

Por favor, asigne un **valor de 1 a 10** al siguiente listado de medicamentos de acuerdo con su **valoración de la importancia** que tiene este como opción de tratamiento de la diabetes. Asigne un **valor alto a aquellos que considere como mejor opción** en este grupo poblacional y un **valor bajo a aquellos que considera que no son**. Para la asignación del puntaje, por favor tenga en cuenta los resultados de efectividad, seguridad, costos, evaluación económica y de alertas sanitarias.

Por favor, escriba su nombre y apellido \*

Tu respuesta \_\_\_\_\_

**Insulina humana regular \***

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Peor           Mejor

**Insulina lispro \***

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Peor           Mejor

Fuente: elaboración propia



## 7.2. Resultados

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación se presentan a continuación.

**Tabla 7- 1. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos en el marco del enfoque de APS.**

Experto	1	2	3	4	5	6
Ins. humana regular	1	2	1	1	1	1
Ins. lispro	2	2	1	1	1	2
Ins. asparta	2	2	1	1	1	2
Ins. glulisina	2	2	1	1	1	2
Ins. humana isofana (NPH)	2	2	2	2	2	1
Ins. Glargina (U-100)	2	2	3	3	2	2
Ins. Detemir	2	2	3	3	2	2
Ins. Glargina (U-300)	2	2	1	1	2	2
Ins. Degludec	2	2	1	1	2	2
Ins. Glargina_lixisenatida	2	2	1	1	4	2
Ins. degludec_liraglutida	2	2	1	1	4	2
Ins. humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)	2	2	1	1	2	2
Metformina	8	9	10	10	10	10
Glibenclamida	1	1	5	5	3	2
Gliclazida	2	3	6	6	3	2
Glimepirida	2	5	6	6	3	3
Sitagliptina	7	8	5	5	6	9



Experto	1	2	3	4	5	6
Vildagliptina	8	10	5	5	6	9
Saxagliptina	5	8	5	5	6	7
Linagliptina	3	9	5	5	6	9
Gemigliptina	2	6	5	5	6	7
Evogliptina	2	3	5	5	6	6
Exenatida	1	4	1	1	5	7
Liraglutida	1	4	1	1	5	5
Dulaglutida	1	8	1	1	5	5
Semaglutida	3	6	1	1	5	5
Dapagliflozina	9	7	8	8	9	8
Empagliflozina	8	8	8	8	9	8
Metformina_glibenclamida	1	5	5	5	1	2
Metformina_glimepirida	2	6	5	5	3	2
Metformina_sitagliptina	7	6	6	6	7	8
Metformina_vidagliptina	8	9	6	6	7	6
Metformina_saxagliptina	2	7	6	6	7	6
Metformina_linagliptina	2	8	6	6	7	9
Metformina_dapagliflozina	8	8	8	8	8	8
Metformina_gemigliptina	2	6	8	8	7	5
Metformina_empagliflozina	8	9	8	8	8	8
Linagliptina_empagliflozina	2	8	8	8	8	6

Ins.: Insulina

Fuente: elaboración propia



Tabla 7- 2. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas con falla cardiaca en el marco del enfoque de APS.

Experto	1	2	3	4	5	6
Ins. humana regular	1	3	1	1	2	1
Ins. lispro	2	3	1	1	2	2
Ins. asparta	2	3	1	1	2	2
Ins. glulisina	2	3	1	1	2	2
Ins. humana isofana (NPH)	2	2	1	1	3	1
Ins. Glargina (U-100)	2	3	2	2	3	2
Ins. Detemir	2	3	2	2	3	2
Ins. Glargina (U-300)	2	1	2	2	3	2
Ins. Degludec	2	4	2	2	3	2
Ins. Glargina_lixisenatida	1	3	1	1	7	2
Ins. degludec_liraglutida	1	5	1	1	7	2
Ins. humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)	1	5	1	1	3	2
Metformina	7	6	7	7	4	7
Glibenclamida	1	2	2	2	1	2
Gliclazida	2	3	2	2	1	2
Glimepirida	2	3	2	2	1	2
Sitagliptina	4	6	2	2	4	7
Vildagliptina	4	6	2	2	4	5
Saxagliptina	3	6	2	2	4	5
Linagliptina	2	6	2	2	4	7
Gemigliptina	1	4	2	2	4	5
Evogliptina	1	2	2	2	4	5
Exenatida	1	2	2	1	8	5



Experto	1	2	3	4	5	6
Liraglutida	2	5	2	1	8	8
Dulaglutida	2	7	2	1	8	8
Semaglutida	2	7	2	1	8	8
Dapagliflozina	10	9	10	10	10	8
Empagliflozina	10	10	10	10	10	8
Metformina_glibenclamida	1	3	2	2	1	2
Metformina_glimepirida	2	4	2	2	1	2
Metformina_sitagliptina	2	7	2	2	5	6
Metformina_vidagliptina	2	7	2	2	5	6
Metformina_saxagliptina	2	6	2	2	5	6
Metformina_linagliptina	2	7	2	2	5	7
Metformina_dapagliflozina	9	10	7	7	9	9
Metformina_gemigliptina	2	7	2	2	5	8
Metformina_empagliflozina	9	9	7	7	9	10
Linagliptina_empagliflozina	7	9	7	7	6	9

Ins.: Insulina

Fuente: elaboración propia

**Tabla 7- 3. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas con enfermedad coronaria en el marco del enfoque de APS.**

Experto	1	2	3	4	5	6
Ins. humana regular	2	3	1	1	2	1
Ins. lispro	2	3	1	1	2	1
Ins. asparta	2	3	1	1	2	1
Ins. glulisina	2	3	1	1	2	1



Experto	1	2	3	4	5	6
Ins. humana isofana (NPH)	2	3	1	1	3	1
Ins. Glargina (U-100)	2	3	2	2	3	2
Ins. Detemir	2	3	2	2	3	2
Ins. Glargina (U-300)	2	3	2	2	3	2
Ins. Degludec	2	4	2	2	3	2
Ins. Glargina_lixisenatida	1	4	1	1	6	3
Ins. degludec_liraglutida	3	4	2	2	6	3
Ins. humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)	1	5	1	1	2	1
Metformina	8	4	6	6	5	5
Glibenclamida	1	2	1	1	1	2
Gliclazida	1	3	1	1	1	2
Glimepirida	1	3	1	1	1	2
Sitagliptina	3	6	1	1	4	6
Vildagliptina	3	8	1	1	4	6
Saxagliptina	3	7	1	1	4	5
Linagliptina	3	8	1	1	4	6
Gemigliptina	1	5	1	1	4	5
Evogliptina	1	3	1	1	4	4
Exenatida	1	3	1	1	9	5
Liraglutida	3	4	8	7	10	6
Dulaglutida	3	5	8	7	10	6
Semaglutida	3	5	8	7	10	6
Dapagliflozina	10	9	10	10	9	8
Empagliflozina	10	9	10	10	9	8
Metformina_glibenclamida	1	2	3	3	1	2



Experto	1	2	3	4	5	6
Metformina_glimepirida	1	7	3	3	1	2
Metformina_sitagliptina	2	7	3	3	5	5
Metformina_vidagliptina	2	8	3	3	5	5
Metformina_saxagliptina	2	7	3	3	5	5
Metformina_linagliptina	2	7	3	3	5	5
Metformina_dapagliflozina	10	9	8	8	8	9
Metformina_gemigliptina	2	7	1	1	5	7
Metformina_empagliflozina	10	8	8	8	8	10
Linagliptina_empagliflozina	8	10	8	8	7	8

Ins.: Insulina

Fuente: elaboración propia

**Tabla 7- 4. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas con complicaciones renales en el marco del enfoque de APS.**

Experto	1	2	3	4	5	6
Ins. humana regular	1	3	1	1	3	1
Ins. lispro	2	3	1	1	3	1
Ins. asparta	2	3	1	1	3	1
Ins. glulisina	2	4	1	1	3	1
Ins. humana isofana (NPH)	3	4	2	2	4	1
Ins. Glargina (U-100)	3	4	2	2	4	1
Ins. Detemir	3	5	2	2	4	2
Ins. Glargina (U-300)	3	5	2	2	4	2
Ins. Degludec	3	5	2	2	4	2
Ins. Glargina_lixisenatida	1	3	2	2	7	2
Ins. degludec_liraglutida	1	2	3	3	7	2





Experto	1	2	3	4	5	6
Ins. humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)	1	4	1	1	3	1
Metformina	2	5	4	4	1	6
Glibenclamida	1	2	1	1	1	2
Gliclazida	1	4	2	2	1	2
Glimepirida	1	4	3	3	1	2
Sitagliptina	3	5	4	4	5	7
Vildagliptina	3	8	4	4	5	6
Saxagliptina	2	7	1	1	5	5
Linagliptina	10	8	7	7	6	6
Gemigliptina	2	5	1	1	5	5
Evogliptina	2	4	1	1	5	5
Exenatida	1	4	1	2	9	5
Liraglutida	2	6	7	7	9	7
Dulaglutida	2	8	7	7	9	7
Semaglutida	2	7	7	7	9	7
Dapagliflozina	9	10	9	9	10	9
Empagliflozina	9	9	9	9	10	9
Metformina_glibenclamida	1	4	1	1	1	2
Metformina_glimepirida	1	4	1	1	1	2
Metformina_sitagliptina	1	6	1	1	2	6
Metformina_vidagliptina	1	7	1	1	2	5
Metformina_saxagliptina	1	6	1	1	2	5
Metformina_linagliptina	1	6	1	1	2	5
Metformina_dapagliflozina	2	8	4	4	2	9
Metformina_gemigliptina	1	5	1	1	2	2



Experto	1	2	3	4	5	6
Metformina_empagliflozina	2	8	4	4	2	10
Linagliptina_empagliflozina	9	8	8	8	8	7

Ins.: Insulina

Fuente: elaboración propia

**Tabla 7- 5. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas mayores de 65 años en el marco del enfoque de APS.**

Experto	1	2	3	4	5	6
Ins. humana regular	1	4	1	1	2	1
Ins. lispro	1	4	1	1	2	1
Ins. asparta	1	4	1	1	2	1
Ins. glulisina	1	4	1	1	2	1
Ins. humana isofana (NPH)	1	3	1	1	3	1
Ins. Glargina (U-100)	2	5	4	4	3	2
Ins. Detemir	3	5	4	4	3	2
Ins. Glargina (U-300)	3	5	6	6	3	3
Ins. Degludec	3	5	6	6	3	3
Ins. Glargina_lixisenatida	1	3	1	1	4	2
Ins. degludec_liraglutida	2	3	1	1	4	2
Ins. humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)	1	4	1	1	2	1
Metformina	9	6	7	7	10	9
Glibenclamida	1	2	1	1	1	2
Gliclazida	1	4	1	1	1	2
Glimepirida	1	3	1	1	1	2
Sitagliptina	10	8	8	8	7	8
Vildagliptina	10	9	8	8	7	6



Experto	1	2	3	4	5	6
Saxagliptina	2	7	3	3	7	6
Linagliptina	8	8	8	8	7	8
Gemigliptina	4	7	1	1	7	5
Evogliptina	4	5	1	1	7	4
Exenatida	1	5	2	1	5	4
Liraglutida	2	5	2	2	5	6
Dulaglutida	2	5	2	2	5	5
Semaglutida	3	5	2	2	5	6
Dapagliflozina	9	10	6	6	9	7
Empagliflozina	9	9	6	6	9	7
Metformina_glibenclamida	1	5	1	1	2	1
Metformina_glimepirida	1	5	1	1	2	2
Metformina_sitagliptina	10	7	6	6	7	7
Metformina_vidagliptina	10	8	6	6	7	4
Metformina_saxagliptina	3	7	1	1	7	4
Metformina_linagliptina	7	8	6	6	7	7
Metformina_dapagliflozina	9	9	5	5	8	7
Metformina_gemigliptina	5	6	1	1	7	7
Metformina_empagliflozina	9	9	5	5	8	7
Linagliptina_empagliflozina	8	8	6	6	6	7

Ins.: Insulina

Fuente: elaboración propia



Tabla 7- 6. Resultados de votación del posicionamiento terapéutico de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 de inicio de tratamiento en personas con obesidad en el marco del enfoque de APS.

Experto	1	2	3	4	5	6
Ins. humana regular	1	3	1	1	2	1
Ins. lispro	2	3	1	1	2	1
Ins. asparta	2	3	1	1	2	1
Ins. glulisina	2	3	1	1	2	1
Ins. humana isofana (NPH)	1	3	1	1	3	1
Ins. Glargina (U-100)	2	4	1	1	3	2
Ins. Detemir	2	4	1	1	3	2
Ins. Glargina (U-300)	2	5	1	1	3	2
Ins. Degludec	2	4	1	1	3	2
Ins. Glargina_lixisenatida	2	3	4	1	5	2
Ins. degludec_liraglutida	6	5	4	4	5	5
Ins. humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%)	1	4	1	1	2	1
Metformina	9	10	5	5	6	8
Glibenclamida	1	4	1	1	1	1
Gliclazida	1	4	1	1	1	1
Glimepirida	1	4	1	1	1	2
Sitagliptina	2	6	2	2	4	5
Vildagliptina	2	7	2	2	4	5
Saxagliptina	2	7	2	2	4	5
Linagliptina	2	7	2	2	4	6
Gemigliptina	1	5	2	1	4	5
Evogliptina	1	4	2	1	4	5
Exenatida	5	8	1	2	9	5



Experto	1	2	3	4	5	6
Liraglutida	8	8	7	7	10	9
Dulaglutida	8	9	6	6	9	9
Semaglutida	8	8	9	9	10	10
Dapagliflozina	10	8	5	5	8	8
Empagliflozina	10	8	5	5	8	8
Metformina_glibenclamida	1	4	1	1	2	1
Metformina_glimepirida	1	4	1	1	2	2
Metformina_sitagliptina	1	6	2	2	5	6
Metformina_vidagliptina	1	7	2	2	5	5
Metformina_saxagliptina	1	6	2	2	5	5
Metformina_linagliptina	1	5	2	2	5	5
Metformina_dapagliflozina	10	8	5	5	8	7
Metformina_gemigliptina	1	6	1	1	5	5
Metformina_empagliflozina	10	7	5	5	8	7
Linagliptina_empagliflozina	5	7	5	5	8	6

Ins.: Insulina

Fuente: elaboración propia



Tabla 7- 7. Resultado general de la votación para el posicionamiento terapéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en el marco del enfoque de APS.

N°	Grupo 1. Menores de 65 años		Grupo 2. Falla cardiaca		Grupo 3. Enfermedad coronaria		Grupo 4. Complicaciones renales		Grupo 5. Mayores de 65 años		Grupo 6. Obesidad	
	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje
1	Metformina	43	Dapagliflozina	46	Metf_dapagliflozina	47	Dapagliflozina	49	Dapagliflozina	42	Semaglutida	45
2	Dapagliflozina	37	Metf_dapagliflozina	46	Dapagliflozina	45	Empagliflozina	43	Metf_dapagliflozina	39	Liraglutida	41
3	Metf_dapagliflozina	37	Empagliflozina	41	Empagliflozina	44	Semaglutida	42	Linagliptina	38	Dulaglutida	38
4	Empagliflozina	34	Metf_empagliflozina	41	Metf_empagliflozina	43	Liraglutida	38	Empagliflozina	38	Dapagliflozina	36
5	Semaglutida	30	Semaglutida	34	Linagliptina_empagliflozina	39	Dulaglutida	36	Linagliptina_empagliflozina	38	Empagliflozina	32
6	Metf_linagliptina	30	Linagliptina_empagliflozina	33	Liraglutida	32	Linagliptina_empagliflozina	36	Sitagliptina	35	Metf_dapagliflozina	32
7	Metf_empagliflozina	30	Liraglutida	31	Semaglutida	31	Metf_dapagliflozina	30	Metf_empagliflozina	35	Metf_empagliflozina	31
8	Linagliptina	29	Dulaglutida	28	Dulaglutida	28	Linagliptina	27	Semaglutida	34	Metformina	30
9	Vildagliptina	28	Ins. degludec_liraglutida	25	Metformina	27	Metf_empagliflozina	26	Vildagliptina	32	Exenatida	28
10	Sitagliptina	27	Metformina	25	Linagliptina	22	Ins. degludec_liraglutida	24	Metformina	31	Linagliptina_empagliflozina	25
11	Linagliptina_empagliflozina	27	Metf_gemigliptina	22	Metf_linagliptina	22	Metf_linagliptina	21	Liraglutida	31	Ins. degludec_liraglutida	24
12	Saxagliptina	25	Vildagliptina	21	Sitagliptina	21	Vildagliptina	20	Metf_linagliptina	28	Ins. Glargina_lixisenatida	21
13	Liraglutida	24	Linagliptina	21	Vildagliptina	21	Sitagliptina	19	Dulaglutida	27	Metf_sitagliptina	20
14	Metf_vidagliptina	24	Sitagliptina	19	Metf_vidagliptina	20	Exenatida	19	Metf_sitagliptina	26	Metf_linagliptina	20



N°	Grupo 1. Menores de 65 años		Grupo 2. Falla cardiaca		Grupo 3. Enfermedad coronaria		Grupo 4. Complicaciones renales		Grupo 5. Mayores de 65 años		Grupo 6. Obesidad	
	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje
15	Glimepirida	22	Metf_vidagliptina	19	Exenatida	18	Ins. Detemir	18	Metf_vidagliptina	24	Vildagliptina	19
16	Dulaglutida	22	Saxagliptina	18	Metf_sitagliptina	18	Ins. Degludec	18	Ins. degludec_liraglutid a	23	Metf_vidagliptina	19
17	Metf_sitagliptina	22	Exenatida	18	Metf_saxagliptina	18	Saxagliptina	18	Saxagliptina	23	Metf_saxagliptina	19
18	Gliclazida	21	Ins. Glargina_lixisenatid a	17	Ins. Glargina_lixisenatid a	17	Ins. Glargina_lixisenatid a	17	Ins. Detemir	22	Linagliptina	18
19	Metf_saxagliptina	20	Gliclazida	15	Ins. degludec_liraglutid a	17	Metformina	16	Ins. Degludec	21	Gemigliptina	17
20	Exenatida	18	Metf_linagliptina	15	Saxagliptina	17	Ins. Glargina (U-100)	15	Ins. Glargina (U-300)	20	Evogliptina	17
21	Metf_gemigliptina	16	Ins. Glargina (U-100)	14	Ins. Detemir	15	Ins. Glargina (U-300)	15	Exenatida	18	Metf_gemigliptina	17
22	Ins. Glargina (U-300)	15	Ins. Glargina (U-300)	14	Ins. Degludec	15	Metf_sitagliptina	15	Metf_gemigliptina	17	Saxagliptina	16
23	Ins. Degludec	15	Evogliptina	14	Gemigliptina	15	Metf_vidagliptina	15	Metf_saxagliptina	15	Sitagliptina	15
24	Gemigliptina	15	Metf_saxagliptina	14	Metf_gemigliptina	15	Metf_saxagliptina	15	Ins. Glargina (U-100)	14	Ins. Detemir	13
25	Metf_glimepirida	15	Ins. Degludec	13	Ins. Glargina (U-300)	14	Gemigliptina	14	Ins. Glargina_lixisenatid a	14	Ins. Glargina (U-300)	13
26	Ins. Glargina (U-100)	14	Glimepirida	13	Evogliptina	13	Evogliptina	14	Gemigliptina	13	Ins. Degludec	13
27	Ins. Detemir	14	Gemigliptina	13	Ins. lispro	11	Metf_gemigliptina	14	Evogliptina	11	Ins. glulisina	10
28	Evogliptina	14	Metf_sitagliptina	13	Ins. asparta	11	Ins. glulisina	10	Metf_glimepirida	11	Metf_glimepirida	10
29	Metf_glibenclamida	12	Ins. glulisina	12	Ins. glulisina	11	Ins. lispro	9	Gliclazida	10	Ins. Glargina (U-100)	9



N°	Grupo 1. Menores de 65 años		Grupo 2. Falla cardiaca		Grupo 3. Enfermedad coronaria		Grupo 4. Complicaciones renales		Grupo 5. Mayores de 65 años		Grupo 6. Obesidad	
	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje	Medicamento	ptje
30	Ins. degludec_liraglutida	9	Ins. Detemir	12	Ins. Glargina (U-100)	11	Ins. asparta	9	Glimepirida	10	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	8
31	Glibenclamida	9	Metf_glimepirida	10	Gliclazida	11	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	8	Ins. glulisina	8	Gliclazida	8
32	Ins. lispro	8	Ins. asparta	9	Metf_glimepirida	10	Gliclazida	8	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	8	Metf_glibenclamida	8
33	Ins. asparta	8	Ins. lispro	8	Metf_glibenclamida	9	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	7	Ins. lispro	7	Ins. lispro	7
34	Ins. glulisina	8	Metf_glibenclamida	8	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	8	Glimepirida	7	Ins. asparta	7	Ins. asparta	7
35	Ins. Glargina_lixisentida	7	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	7	Glimepirida	8	Metf_glimepirida	7	Glibenclamida	7	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	7
36	Ins. humana regular	6	Glibenclamida	7	Ins. humana regular	7	Metf_glibenclamida	6	Metf_glibenclamida	7	Glimepirida	7
37	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	6	Ins. humana regular	6	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	7	Ins. humana regular	5	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	6	Ins. humana regular	6
38	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	6	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	6	Glibenclamida	6	Glibenclamida	5	Ins. humana regular	5	Glibenclamida	5

Metf\_: Metformina

Ins.: Insulina

Fuente: elaboración propia





### 7.3. Recomendación de posicionamiento terapéutico

Siguiendo el procedimiento detallado anteriormente, se formuló la recomendación que resume los hallazgos del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, considerando la importancia terapéutica, la evaluación de los expertos, el perfil de eficacia, seguridad y los costos:

**Tabla 7- 8. Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico (con registro sanitario vigente en Colombia), para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus 2, en el marco del enfoque de APS.**

N°	Grupo 1. Menores de 65 años	Grupo 2. Falla cardiaca	Grupo 3. Enfermedad coronaria	Grupo 4. Complicaciones renales	Grupo 5. Mayores de 65 años	Grupo 6. Obesidad
	Medicamento	Medicamento	Medicamento	Medicamento	Medicamento	Medicamento
1	Metformina	Metf_dapagliflozina	Metf_dapagliflozina	Dapagliflozina	Dapagliflozina	Metformina*
2	Metf_dapagliflozina	Dapagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina	Metf_dapagliflozina	Semaglutida
3	Dapagliflozina	Metf_empagliflozina	Empagliflozina	Semaglutida	Empagliflozina	Liraglutida
4	Empagliflozina	Empagliflozina	Metf_empagliflozina	Liraglutida	Linagliptina	Dulaglutida
5	Metf_linagliptina	Semaglutida	Linagliptina_empagliflozina	Linagliptina_empagliflozina	Linagliptina_empagliflozina	Dapagliflozina
6	Metf_empagliflozina	Linagliptina_empagliflozina	Liraglutida	Dulaglutida	Sitagliptina	Metf_dapagliflozina
7	Semaglutida	Liraglutida	Semaglutida	Metf_dapagliflozina	Metf_empagliflozina	Empagliflozina
8	Linagliptina	Dulaglutida	Dulaglutida	Linagliptina	Semaglutida	Metf_empagliflozina
9	Vildagliptina	Metformina	Metformina	Metf_empagliflozina	Vildagliptina	Exenatida
10	Sitagliptina	Ins. degludec_liraglutida	Metf_linagliptina	Ins. degludec_liraglutida	Metformina	Linagliptina_empagliflozina
11	Linagliptina_empagliflozina	Metf_gemigliptina	Linagliptina	Metf_linagliptina	Liraglutida	Ins. degludec_liraglutida
12	Saxagliptina	Vildagliptina	Vildagliptina	Vildagliptina	Metf_linagliptina	Ins. Glargina_lixisenatida
13	Metf_vidagliptina	Linagliptina	Sitagliptina	Sitagliptina	Dulaglutida	Metf_sitagliptina
14	Liraglutida	Metf_vidagliptina	Metf_vidagliptina	Exenatida	Metf_sitagliptina	Metf_linagliptina



N°	Grupo 1. Menores de 65 años	Grupo 2. Falla cardiaca	Grupo 3. Enfermedad coronaria	Grupo 4. Complicaciones renales	Grupo 5. Mayores de 65 años	Grupo 6. Obesidad
	Medicamento	Medicamento	Medicamento	Medicamento	Medicamento	Medicamento
15	Glimepirida	Sitagliptina	Metf_sitagliptina	Saxagliptina	Metf_vidagliptina	Metf_vidagliptina
16	Metf_sitagliptina	Saxagliptina	Metf_saxagliptina	Ins. Detemir	Saxagliptina	Vildagliptina
17	Dulaglutida	Exenatida	Exenatida	Ins. Degludec	Ins. degludec_liraglutida	Metf_saxagliptina
18	Gliclazida	Ins. Glargina_lixisenatida	Saxagliptina	Ins. Glargina_lixisenatida	Ins. Detemir	Linagliptina
19	Metf_saxagliptina	Gliclazida	Ins. Glargina_lixisenatida	Metformina	Ins. Degludec	Gemigliptina
20	Exenatida	Metf_linagliptina	Ins. degludec_liraglutida	Metf_sitagliptina	Ins. Glargina (U-300)	Evogliptina
21	Metf_gemigliptina	Ins. Glargina (U-100)	Ins. Degludec	Metf_vidagliptina	Exenatida	Metf_gemigliptina
22	Ins. Glargina (U-300)	Ins. Glargina (U-300)	Gemigliptina	Ins. Glargina (U-100)	Metf_gemigliptina	Saxagliptina
23	Metf_glimepirida	Metf_saxagliptina	Ins. Detemir	Ins. Glargina (U-300)	Metf_saxagliptina	Sitagliptina
24	Ins. Degludec	Evogliptina	Metf_gemigliptina	Metf_saxagliptina	Ins. Glargina (U-100)	Ins. Glargina (U-300)
25	Gemigliptina	Glimepirida	Ins. Glargina (U-300)	Gemigliptina	Ins. Glargina_lixisenatida	Ins. Degludec
26	Ins. Glargina (U-100)	Metf_sitagliptina	Evogliptina	Evogliptina	Gemigliptina	Ins. Detemir
27	Ins. Detemir	Ins. Degludec	Gliclazida	Metf_gemigliptina	Metf_glimepirida	Metf_glimepirida
28	Evogliptina	Gemigliptina	Ins. Glargina (U-100)	Ins. glulisina	Evogliptina	Ins. glulisina
29	Metf_glibenclamida	Ins. glulisina	Ins. lispro	Ins. lispro	Gliclazida	Ins. Glargina (U-100)
30	Glibenclamida	Ins. Detemir	Ins. glulisina	Ins. asparta	Glimepirida	Ins. humana isofana (Ins. NPH)
31	Ins. degludec_liraglutida	Metf_glimepirida	Ins. asparta	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	Gliclazida
32	Ins. lispro	Ins. asparta	Metf_glimepirida	Gliclazida	Ins. glulisina	Metf_glibenclamida
33	Ins. glulisina	Ins. lispro	Metf_glibenclamida	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	Glibenclamida	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)
34	Ins. asparta	Metf_glibenclamida	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	Glimepirida	Ins. lispro	Ins. lispro
35	Ins. Glargina_lixisenatida	Glibenclamida	Glimepirida	Metf_glimepirida	Metf_glibenclamida	Glimepirida



N°	Grupo 1. Menores de 65 años	Grupo 2. Falla cardiaca	Grupo 3. Enfermedad coronaria	Grupo 4. Complicaciones renales	Grupo 5. Mayores de 65 años	Grupo 6. Obesidad
	Medicamento	Medicamento	Medicamento	Medicamento	Medicamento	Medicamento
36	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	Metf_glibenclamida	Ins. asparta	Ins. asparta
37	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	Ins. humana regular (30%)_Ins. humana isofana (70%)	Ins. humana regular	Glibenclamida	Ins. humana isofana (Ins. NPH)	Ins. humana regular
38	Ins. humana regular	Ins. humana regular	Glibenclamida	Ins. humana regular	Ins. humana regular	Glibenclamida

Metf\_: Metformina

Ins.: Insulina

\* En el subgrupo de pacientes mayores de 18 con obesidad y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, según las votaciones de los expertos, el primer lugar en el posicionamiento se valoró para Semaglutida. Sin embargo, al revisar el registro sanitario vigente para este medicamento, su uso en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 está aprobado sólo cuando no ha habido respuesta a Metformina como monoterapia, por lo cual, y teniendo en cuenta el criterio de este ejercicio de posicionamiento terapéutico, que se realiza a partir de los fármacos con registro sanitario vigente e indicación para la condición en el mismo, se debe considerar aún como primera elección la metformina en este grupo en particular.

Fuente: elaboración propia



### 7.3.1. Limitaciones

Se presentan los resultados del posicionamiento de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en adultos en el marco del enfoque de APS. Las moléculas posicionadas se limitan a las tecnologías que cuentan con registro INVIMA vigente indicadas para la condición de interés hasta la fecha de formulación de las preguntas de investigación. La aprobación de nuevas tecnologías después de la publicación de este posicionamiento implica la actualización del ordenamiento de alternativas.

La búsqueda sistemática y síntesis de la evidencia para el desarrollo del presente posicionamiento se hizo a partir de la evidencia encontrada particularmente en diseños de revisión sistemática de la literatura, especialmente para lo concerniente en la identificación de la evidencia de efectividad y seguridad de los diferentes medicamentos o grupos de medicamentos con registro INVIMA para los desenlaces que fueron priorizados por parte del grupo desarrollador. En ese orden de ideas, hubo desenlaces para los cuales no se encontró evidencia; específicamente, para el grupo de inicio de tratamiento en personas con falla cardíaca no se encontró evidencia para los desenlaces priorizados: Control glicémico, mejoría en la calidad de vida e hipoglicemia. Para el grupo de inicio de tratamiento en personas con complicaciones renales: Complicaciones microvasculares (neuropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético). Para el grupo de inicio de tratamiento en personas mayores de 65 años: Reducción de complicaciones microvasculares, control glicémico, mejoría en la calidad de vida y eventos adversos serios. Para el grupo de inicio de tratamiento en personas con obesidad complicaciones microvasculares, complicaciones macrovasculares, mejoría en la calidad de vida, eventos adversos serios y aumento de peso u ocurrencia de obesidad.

Se observó una considerable heterogeneidad de participantes, intervenciones y/o desenlaces medidos entre los estudios. Esta situación limitó la posibilidad de obtener síntesis cuantitativas mediante el desarrollo de metaanálisis. Aunque se presentan los resultados de las comparaciones directas entre medicamentos y/o grupos de medicamentos, la mayoría de los resultados corresponden a la comparación entre medicamentos y/o grupos de medicamentos contra placebo. Respecto a la certeza de la evidencia, la valoración de esta en la mayoría de los estudios fue entre baja a moderada. Adicionalmente, se tuvo también la limitación de que en la mayoría de las revisiones sistemáticas consultadas las comparaciones que se encontraron fue entre grupos de medicamentos más que por moléculas propiamente dichas, por lo cual, parte de la evidencia recuperada está agregada y no permite distinguir si existen diferencias entre moléculas al interior de un grupo de medicamentos.

### 7.4. Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

Para el subgrupo poblacional de inicio de tratamiento en personas menores de 65 años, sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos, se definieron, en su orden, las diez mejores opciones: Metformina, Metformina-dapagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina, Metformina-linagliptina, Metformina-empagliflozina, Semaglutida, Linagliptina, Vildagliptina y Sitagliptina. Para este grupo, los especialistas sugirieron la exclusión de los medicamentos Gemigliptina y Evogliptina en la financiación con recursos



públicos de la salud, quedando posicionados en los puestos 25 y 28, respectivamente. Adicionalmente, en el panel se discutió la importancia de tener presente la heterogeneidad que puede presentar este subgrupo poblacional, especialmente en lo que respecta a los niveles de HbA1c iniciales, lo cual puede motivar la consideración de otros medicamentos como primera opción para alcanzar las metas de control glicémico.

Para el subgrupo de inicio de tratamiento en personas con falla cardiaca, las diez mejores opciones de tratamiento son, en su orden: Metformina\_dapagliflozina, Dapagliflozina, Metformina\_empagliflozina, Empagliflozina, Semaglutida, Linagliptina\_empagliflozina, Liraglutida, Dulaglutida, Metformina e Insulina degludec\_liraglutida. Asimismo, los especialistas también consideraron nuevamente que tanto la Gemigliptina como Evogliptina son medicamentos a considerar dentro de los procesos de exclusión en la financiación con recursos públicos de la salud.

Con respecto al subgrupo poblacional de inicio de tratamiento en personas con enfermedad coronaria, el ordenamiento como las diez mejores opciones terapéuticas quedó así: Metformina\_dapagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina, Metformina\_empagliflozina, Linagliptina\_empagliflozina, Liraglutida, Semaglutida, Dulaglutida, Metformina y Metformina\_linagliptina. Para este grupo poblacional, los especialistas consideraron que los medicamentos Glibenclamida, Gemigliptina y Evogliptina deberían ser sometidos a exclusión de la financiación con recursos públicos de la salud.

En cuanto al subgrupo de tratamiento de pacientes con complicaciones renales se concluye que las mejores alternativas de tratamiento corresponden en orden a: Dapagliflozina, Empagliflozina, Semaglutida, Liraglutida, Linagliptina\_empagliflozina, Dulaglutida, Metformina\_dapagliflozina, Linagliptina, Metformina\_empagliflozina e Insulina degludec\_liraglutida. Para este grupo en particular se discutió la importancia de resaltar la contraindicación en el uso de la Metformina en aquellos pacientes con una tasa de filtración glomerular de 30 ml/min. Por esta misma razón, se propuso la exclusión de la Metformina para pacientes con diabetes y una TFG de 30 ml/min dentro de la financiación con recursos públicos de la salud. También se propuso la exclusión de la Gemigliptina y la Evogliptina.

Respecto al inicio de tratamiento en personas mayores de 65 años, se propuso el siguiente ordenamiento: Dapagliflozina, Metformina\_dapagliflozina, Empagliflozina, Linagliptina, Linagliptina\_empagliflozina, Sitagliptina, Metformina\_empagliflozina, Semaglutida, Vildagliptina y Metformina. Al igual que para los anteriores subgrupo poblaciones, se propuso la exclusión de la Gemigliptina y la Evogliptina de la financiación con recursos públicos de la salud.

Finalmente, el ordenamiento de medicamentos en el tratamiento del subgrupo poblacional de personas con obesidad quedó de la siguiente manera: Semaglutida, Liraglutida, Dulaglutida, Dapagliflozina, Metformina\_dapagliflozina, Empagliflozina, Metformina\_empagliflozina, Metformina, Exenatida y Linagliptina\_empagliflozina. Sin embargo, al revisar el registro sanitario vigente para semaglutida, liraglutida y dulaglutida, su uso en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 está aprobado sólo cuando no ha habido respuesta a Metformina como monoterapia, por lo cual, y teniendo en cuenta el criterio de este ejercicio de posicionamiento terapéutico, que se realiza a partir de los fármacos con



registro sanitario vigente e indicación para la condición en el mismo, se debe considerar aún como primera elección la metformina en este grupo en particular. Para este grupo también se postuló la Gemigliptina y la Evogliptina para su exclusión de la financiación con recursos públicos de la salud.

Los resultados obtenidos de este posicionamiento terapéutico deben llamar la atención sobre la necesidad urgente de revisar en el país la guía de práctica clínica con vías clínicas adecuadas, para que las decisiones acerca de los tratamientos tengan en consideración los hallazgos recientes de efectividad y seguridad, así como criterios de equidad, costo efectividad, aceptabilidad y factibilidad, y manejo individualizado de esta condición, según las características de cada persona.

