

Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en adultos en el marco del enfoque de APS

Generalidades de la condición en salud

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 β pancreáticas de producir insulina (1). 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 (2). Valores ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) de glucosa en plasma en ayunas en dos ocasiones diferentes, o valores de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en la prueba de tolerancia oral, o niveles ≥ 48 mmol/mol (6,5%) en la HbA1c, o en presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia, una prueba aleatoria de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L), hacen parte de los criterios para el diagnóstico de la diabetes (2). 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(3,4).

Para este posicionamiento se priorizaron seis grupos poblacionales:

- 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
- Pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2

Descripción de las tecnologías

Los elementos más importantes para decidir cuál agente hipoglucemiante elegir son la edad, riesgo cardiovascular, IMC, complicaciones cardíacas y/o renales y meta de control glucémico deseado (5). Siendo la primera línea de manejo la metformina (una biguanida de alta eficacia que no produce hipoglucemia) además de modificación del estilo de vida (6). Otro grupo farmacológico usado por décadas que ha mostrado eficacia en la reducción media de HbA1c son las **sulfonilureas**.

Es de anotar que si se va a iniciar terapia con insulinas se debe continuar con la metformina (siempre y cuando se tolere) para obtener beneficios glucémicos y metabólicos continuos (6). 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 (6).

Biguanidas

La *metformina* disminuye la producción hepática de glucosa, por inhibición de gluconeogénesis (7), disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina (aumenta la captación y utilización periférica de glucosa). (8)

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. (8)

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 (8).

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 (8), induciendo glucosuria (9).

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

La *exenatida*, *dulaglutida*, *semaglutida* y *liraglutida* son análogos de la hormona incretina (péptido 1 similar al glucagón o GLP-1), secretado por células L entero-endocrinas (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 (8).

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 β . Ya que disminuyen la producción de glucosa por el hígado y favoreciendo la utilización periférica de glucosa (8). 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).

Hay diferentes tipos de insulina según las características del comienzo de la acción farmacológica, el pico de máxima acción y su duración (8).

Esquemas de dosificación

En la Tabla 1 se presenta la dosificación de los medicamentos empleados en el manejo de DM2. Las dosis corresponden a pacientes adultos.

Tabla 1. Esquemas de dosificación

Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
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.
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.
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
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
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
Metformina_linagliptina	A10BD11	Dosis inicial: Pacientes que toman metformina oral: Linagliptina 5 mg día más la dosis diaria actual de metformina administrada en 2 dosis diarias divididas Pacientes que no toman metformina oral: Linagliptina 5 mg/metformina 1 g por día administrados en 2 dosis diarias divididas

Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
Metformina_saxagliptina	A10BD10	Formulación de liberación prolongada: Pacientes que toman metformina sin saxagliptina - dosis inicial: Saxagliptina 2,5 a 5 mg día más la dosis diaria actual de metformina al día. Pacientes que toman saxagliptina 5 mg/día sin metformina: Saxagliptina 5 mg/metformina 500 mg administrados al día. Pacientes que toman saxagliptina 2,5 mg/día más metformina \leq 1 g/día: Saxagliptina 2,5 mg/metformina 1 g administrado una vez al día.
Metformina_sitagliptina	A10BD07	Pacientes que toman metformina oral: Sitagliptina 100 mg día más la dosis diaria actual de metformina administrada en 2 dosis diarias divididas Pacientes que no toman metformina oral: Sitagliptina 100 mg/metformina 1 g día administrados en 2 dosis diarias divididas
Metformina_vildagliptina	A10BD08	Pacientes sin tratamiento previo oral: vildagliptina 50 mg/metformina 500mg día.
Glibenclamida	A10BB01	Dosis máxima 20mg día Dosis inicial: 1.25 to 5 mg Dosis de mantenimiento: 2.5 - 10 mg/día en 1 o 2 dosis divididas
Gliclazida	A10BB09	Dosis máxima: 120 mg/día Dosis inicial: 30 mg una vez al día con la primera comida principal. Dosis de mantenimiento habitual: 30 a 60 mg/día
Glimepirida	A10BB12	Dosis máxima: 8 mg día 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
Sitagliptina	A10BH01	Dosis máxima: 100 mg día
Vildagliptina	A10BH02	Dosis máxima: 100 mg día Dosis inicial: 50 mg día o 2 veces al día
Saxagliptina	A10BH03	Dosis máxima: 2.5 - 5 mg día
Linagliptina	A10BH05	Dosis máxima: 5 mg día

Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
Linagliptina_empaglifozina	A10BD19	Dosis máxima: Empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg día Dosis inicial: Empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg día
Gemigliptina	A10BH06	Dosis máxima 50mg día
Evogliptina	A10BH07	Dosis máxima: 5mg día
Exenatida	A10BJ01	Liberación prolongada: 2 mg una vez a la semana.
Liraglutida	A10BJ02	Liraglutida para el manejo de la DM tipo 2: 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.
Dulaglutida	A10BJ05	Dosis Inicial: 0,75 mg una vez a la semana; luego 1,5 mg semanal, después de 4 a 8 semanas si es necesario aumentar a 3 mg semanal después de 1 mes un máximo de 4,5 mg
Semaglutida	A10BJ06	Semaglutida solución inyectable: La dosis inicial es 0,25 mg semanal. Después de 4 semanas, 0,5 mg semanal. Luego de 4 semanas se puede 1 mg semanal. Después de un mínimo de 4 semanas se puede aumentar a 2 mg semanal.
Semaglutida	A10BJ06	Semaglutida tabletas: la dosis inicial es de 3 mg una vez al día durante un mes. luego 7 mg una vez al día. Transcurrido al menos un mes se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.
Dapagliflozina	A10BK01	Dosis máxima: 10mg/día
Empagliflozina	A10BK03	Dosis máxima: 25mg/día
Metformina_gemigliptina	A10BD18	Dosis Máxima: Gemigliptina 50 mg/metformina 2 g por día. Pacientes que no toman metformina oral: dosis Inicial de Gemigliptina 50 mg y metformina 500 mg una vez al día.
Insulina humana regular	A10AB01	Dosis subcutánea: 0,2 a 1,5 unidad/kg/día.

Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
		Dosis inicial IV: 0,14UI/kg/h por infusión IV continua, o 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 continuar velocidad de infusión anterior
Insulina lispro	A10AB04	Dosis inicial subcutánea: 10 unidades y se puede aumentar en incrementos semanales de 5 a 10 unidades hasta valores de glucosa de 120 mg/dl.
Insulina asparta	A10AB05	Dosis subcutánea: 0,5 – 1 unidad/kg/día. Dosis intravenosa: 0,05 a 1 unidad/ml/día.
Insulina glulisina	A10AB06	Dosis subcutánea: 0,5 – 1 unidad/kg/día. Dosis intravenosa: Dosis: 0,05 – 1 unidad/kg/día.
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).
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. Algunos utilizan 10 unidades/día y no superan las 20 unidades/día para la dosis inicial.
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. Algunos utilizan 10 unidades/día y no superan las 20 unidades/día para la dosis inicial.
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. Algunos utilizan 10 unidades/día y no superan las 20 unidades/día para la dosis inicial.
Insulina Degludec	A10AE06	Dosis de entre 0,3-0,6 UI/kg/día por vía subcutánea. La dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguida de ajustes individuales en la dosis.
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"): Pacientes sin insulina basal o un agonista de GLP-1, o

Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
		que actualmente toman un agonista de GLP-1 o <30 unidades de insulina basal/día: 15 Unidades día. Pacientes que actualmente reciben de 30 a 60 unidades de insulina basal/día, con o sin un agonista de GLP-1: 30 unidades día.
Insulina degludec_liraglutida	A10AE56	Dosis Máxima: 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1,8 mg de liraglutida). Dosis Inicial Pacientes que no han recibido insulina basal o un agonista de GLP-1: 10 unidades una vez al día. Pacientes que actualmente reciben insulina basal o un agonista de GLP-1: 16 unidades una vez al día.
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 (8), 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 (6) y validación con expertos.

Efectividad y seguridad

Preguntas de investigación

Se plantearon seis preguntas de investigación correspondientes a seis subgrupos de pacientes, como se observa en las tablas 1 a 6.

Tabla 2. 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	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, Insulina degludec_liraglutida, Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%), Metformina, Glibenclamida, Gliclazida, Glimpirida, Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Gemigliptina, Evogliptina, Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida, Dapagliflozina, Empagliflozina, Metformina_glibenclamida, Metformina_glimpirida, Metformina_sitagliptina, Metformina_vidagliptina, Metformina_saxagliptina, Metformina_linagliptina, Metformina_dapagliflozina, Metformina_gemigliptina, Linagliptina_empagliflozina, Metformina_empagliflozina.
Comparadores	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos

Componente	Descripción
Desenlaces	Reducción de complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético. 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. Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial. Eventos adversos serios. Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Pregunta 2

Componente	Descripción
Población	Pacientes mayores de 18 con falla cardíaca y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2
Intervención	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, Insulina degludec_liraglutida, Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%), Metformina, Glibenclamida, Gliclazida, Glimepirida, Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Gemigliptina, Evogliptina, Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida, Dapagliflozina, Empagliflozina, Metformina_glibenclamida, Metformina_glimepirida, Metformina_sitagliptina, Metformina_vidagliptina, Metformina_saxagliptina, Metformina_linagliptina, Metformina_dapagliflozina, Metformina_gemigliptina, Linagliptina_empagliflozina, Metformina_empagliflozina.
Comparadores	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos
Desenlaces	Reducción de complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético. Hospitalización por insuficiencia cardíaca (primera y recurrente). Reducción de complicaciones macrovasculares: IAM no fatal, revascularización coronaria, ACV no fatal, hospitalización por angina inestable y/o muerte por causa cardiovascular. Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial. Mejoría en la calidad de vida. Muerte por cualquier causa. Eventos adversos serios. Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Pregunta 3

Componente	Descripción
Población	Pacientes mayores de 18 con enfermedad coronaria y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.
Intervención	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, Insulina degludec_liraglutida, Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%), Metformina, Glibenclamida, Gliclazida, Glimepirida, Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Gemigliptina, Evogliptina, Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida, Dapagliflozina, Empagliflozina, Metformina_glibenclamida, Metformina_glimepirida, Metformina_sitagliptina, Metformina_vidagliptina, Metformina_saxagliptina, Metformina_linagliptina,

Componente	Descripción
Comparadores	Metformina_dapagliflozina, Metformina_gemigliptina, Linagliptina_empagliflozina, Metformina_empagliflozina.
Desenlaces	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos. Reducción de complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético. 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. Hospitalización por insuficiencia cardíaca (primera y recurrente). Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial. Mejoría en la calidad de vida. Muerte por cualquier causa. Eventos adversos serios. Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 5. Pregunta 4

Componente	Descripción
Población	Pacientes mayores de 18 con complicaciones renales y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2
Intervención	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, Insulina degludec_liraglutida, Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%), Metformina, Glibenclamida, Gliclazida, Glimepirida, Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Gemigliptina, Evogliptina, Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida, Dapagliflozina, Empagliflozina, Metformina_glibenclamida, Metformina_glimepirida, Metformina_sitagliptina, Metformina_vidagliptina, Metformina_saxagliptina, Metformina_linagliptina, Metformina_dapagliflozina, Metformina_gemigliptina, Linagliptina_empagliflozina, Metformina_empagliflozina.
Comparadores	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos.
Desenlaces	Reducción de otras complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético. Reducción en la progresión de nefropatía diabética. 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. Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial. Muerte por cualquier causa. Eventos adversos serios. Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Pregunta 5

Componente	Descripción
Población	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2
Intervención	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, Insulina degludec_liraglutida, Insulina humana regular (30%)_insulina humana isofana (70%), Metformina, Glibenclamida, Gliclazida, Glimepirida, Sitagliptina,

Componente	Descripción
	Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Gemigliptina, Evogliptina, Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida, Dapagliflozina, Empagliflozina, Metformina_glibenclamida, Metformina_glimepirida, Metformina_sitagliptina, Metformina_vidagliptina, Metformina_saxagliptina, Metformina_linagliptina, Metformina_dapagliflozina, Metformina_gemigliptina, Linagliptina_empagliflozina, Metformina_empagliflozina.
Comparadores	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos.
Desenlaces	Reducción de complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético. Reducción de complicaciones macrovasculares: IAM no fatal, revascularización coronaria, ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardiaca, hospitalización por angina inestable y/o muerte por causa cardiovascular. Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial. Mejoría en la calidad de vida. Eventos adversos serios. Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 7. Pregunta 6

Componente	Descripción
Población	Pacientes mayores de 18 con obesidad y diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2
Intervención	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, Insulina degludec_liraglutida, Insulina humana regular (30%), insulina humana isofana (70%), Metformina, Glibenclamida, Gliclazida, Glimepirida, Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Gemigliptina, Evogliptina, Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida, Dapagliflozina, Empagliflozina, Metformina_glibenclamida, Metformina_glimepirida, Metformina_sitagliptina, Metformina_vidagliptina, Metformina_saxagliptina, Metformina_linagliptina, Metformina_dapagliflozina, Metformina_gemigliptina, Linagliptina_empagliflozina, Metformina_empagliflozina.

Tabla 8. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos. Insulinas

Desenlace	Monoterapia	Terapia combinada				
	Insulina glargina vs. atención estándar	Insulinas basales más metformina vs. metformina	Insulinas basales más metformina vs. sulfonilureas más metformina	Insulinas basales más metformina vs. iDPP-4 más metformina	Insulinas basales más metformina vs. iSGLT-2 más metformina	Insulinas basales más metformina vs. aGLP-1 más metformina
Control metabólico (Cambio en HbA1c)	NR	A favor de las insulinas basales más metformina	Sin diferencias	A favor de las insulinas basales más metformina	Sin diferencias	Sin diferencias

Componente	Descripción
Comparadores	Entre las mismas intervenciones - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos.
Desenlaces	Reducción de complicaciones microvasculares: neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético. Reducción de complicaciones macrovasculares: IAM no fatal, revascularización coronaria, ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardiaca, hospitalización por angina inestable y/o muerte por causa cardiovascular. Control glucémico, que incluye reducción en HbA1c, glicemia basal o postprandial. Mejoría en la calidad de vida. Eventos adversos serios. Hipoglicemia confirmada, sintomática y/o severa. Aumento de peso u ocurrencia de obesidad.

Fuente: elaboración propia.

Metodología

Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane y LILACS: se buscaron RSL. El proceso se hizo de acuerdo con las directrices del Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (13).

Resultados de efectividad y seguridad

Se encontraron inicialmente 3123 referencias sobre RSL que, luego del proceso de tamización, revisión de textos completos y evaluación de riesgo de sesgo, se redujeron a 28 RSL para síntesis de información (14–39). En las tablas 8 a 22 se presentan los resultados:

Desenlace	Monoterapia	Terapia combinada				
	Insulina glargina vs. atención estándar	Insulinas basales más metformina vs. metformina	Insulinas basales más metformina vs. sulfonilureas más metformina	Insulinas basales más metformina vs. iDPP-4 más metformina	Insulinas basales más metformina vs. iSGLT-2 más metformina	Insulinas basales más metformina vs. aGLP-1 más metformina
Control metabólico (Cambio en glicemia en ayunas)	NR	A favor de las insulinas basales más metformina	NR	NR	Sin diferencias	Sin diferencias
Control metabólico (Cambio en glicemia 2h post-prandial)	NR	A favor de las insulinas basales más metformina	NR	NR	A favor de las insulinas basales más metformina	A favor de las insulinas basales más metformina
Complicaciones microvasculares	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Eventos adversos serios	NR	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias
Hipoglicemia	En contra de insulina glargina	NR	NR	NR	NR	NR
Hipoglicemia severa	En contra de insulina glargina	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias

Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos. Biguanidas: metformina

Desenlace	Monoterapia								Terapia combinada
	Metformina vs. otros antidiabéticos	Metformina vs. otros antidiabéticos (excepto sulfonilureas, aGLP-1 o iSGLT-2)	Metformina vs. Ningún tratamiento, otros antidiabéticos, dieta, placebo o estilo de vida	Metformina vs. placebo	Metformina vs. iDPP-4	Metformina vs. iSGLT-2	Metformina vs. sulfonilureas	Metformina vs. aGLP-1	Metformina + tiazolidinedionas y/o sulfonilurea +vildagliptina vs. Tiazolidinedionas y/o sulfonilurea y vildagliptina
Control metabólico (Cambio en HbA1c)	NR	NR	NR	A favor de metformina	A favor de metformina	Sin diferencias	A favor de sulfonilureas	Sin diferencias	NR

Desenlace	Monoterapia								Terapia combinada
	Metformina vs. otros antidiabéticos	Metformina vs. otros antidiabéticos (excepto sulfonilureas, aGLP-1 o iSGLT-2)	Metformina vs. Ningún tratamiento, otros antidiabéticos, dieta, placebo o estilo de vida	Metformina vs. placebo	Metformina vs. iDPP-4	Metformina vs. iSGLT-2	Metformina vs. sulfonilureas	Metformina vs. aGLP-1	Metformina + tiazolidinedionas y/o sulfonilurea +vildagliptina vs. Tiazolidinedionas y/o sulfonilurea y vildagliptina
Control metabólico (Cambio en glicemia en ayunas)	NR	NR	NR	A favor de metformina	A favor de metformina	Sin diferencias	A favor de sulfonilureas	Sin diferencias	NR
Nefropatía diabética	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR
MACE	A favor de metformina	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ACV	NR	NR	A favor de metformina	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias
IAM	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR
Insuficiencia cardíaca	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR
Reducción IMC	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR
Muerte por cualquier causa	Sin diferencias	A favor de metformina	NR	NR	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR

Fuente: elaboración propia.

Tabla 10. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos. Sulfonilureas: glibenclamida, gliclazida, glimepirida

Desenlace	Monoterapia						Terapia combinada		
	Sulfonilureas vs. placebo	Glimepirida vs. placebo	Gliclazida vs. otros antidiabéticos	Sulfonilureas vs. iDPP-4	Sulfonilureas vs. iSGLT-2	Sulfonilureas vs. aGLP-1	Sulfonilureas más metformina vs. metformina	Glimepirida más metformina vs. placebo	Gliclazida más metformina vs. placebo
Control metabólico (Cambio en HbA1c)	A favor de sulfonilureas	A favor de glimepirida	A favor de gliclazida	A favor de sulfonilureas	A favor de sulfonilureas	A favor de sulfonilureas	A favor de sulfonilureas más metformina	A favor de glimepirida más metformina	A favor de gliclazida más metformina
Control metabólico (Cambio en glicemia en ayunas)	A favor de sulfonilureas	A favor de glimepirida	A favor de gliclazida	A favor de sulfonilureas	A favor de sulfonilureas	A favor de sulfonilureas	A favor de sulfonilureas más metformina	A favor de glimepirida más metformina	A favor de gliclazida más metformina
Control metabólico (Cambio en glicemia 2h post-prandial)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	A favor de sulfonilureas más metformina	A favor de glimepirida más metformina	A favor de gliclazida más metformina
ACV	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR
IAM	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Muerte por causa cardiovascular	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR
Muerte por cualquier causa	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Muerte por cualquier causa	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR
Eventos adversos serios	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR
Hipoglicemia	NR	NR	En contra de Gliclazida	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Fuente: elaboración propia.

Tabla 11. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos. Inhibidores de DPP-4: Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina - Monoterapia

Desenlace	Monoterapia								
	iDPP-4 vs. placebo	iDPP-4 vs. ningún tratamiento, otros antidiabéticos, dieta, placebo o estilo de vida	iDPP-4 vs. Insulina (basal-bolo o basal-plus)	iDPP-4 vs. iSGLT-2	iDPP-4 vs. aGLP-1	Sitagliptina vs. placebo	Saxagliptina vs. placebo	Linagliptina vs. placebo	Vildagliptina vs. placebo
Control metabólico (Cambio en HbA1c)	A favor de iDPP-4	NR	NR	A favor de SGLT-2	A favor de GLP-1	A favor de sitagliptina	A favor de saxagliptina	A favor de linagliptina	A favor de vildagliptina
Control metabólico (Cambio en glicemia en ayunas)	A favor de iDPP-4	NR	NR	A favor de SGLT-2	A favor de GLP-1	A favor de sitagliptina	A favor de saxagliptina	A favor de linagliptina	A favor de vildagliptina
Control metabólico (Cambio en glicemia 2h post-prandial)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nefropatía diabética	Sin diferencias	A favor de iDPP-4	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR
Neuropatía diabética	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ACV	Sin diferencias	A favor de iDPP-4	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR
IAM	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	NR
Insuficiencia cardíaca	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR
Muerte por causa cardiovascular	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Muerte por cualquier causa	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Eventos adversos serios	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipoglicemia	NR	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Fuente: elaboración propia.

Tabla 12. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos. Inhibidores de DPP-4: Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina – Terapia Combinada

Desenlace	Terapia combinada								
	iDPP-4 más metformina vs. metformina	iDPP-4 más metformina vs. sulfonilureas más metformina	iDPP-4 más metformina vs. iSGLT-2 más metformina	iDPP-4 más metformina vs. aGLP-1 más metformina	iDPP-4 más metformina vs. insulina basal más metformina	Sitagliptina más metformina vs. metformina	Saxagliptina más metformina vs. metformina	Linagliptina más metformina vs. metformina	Vildagliptina más metformina vs. metformina
Control metabólico (Cambio en HbA1c)	A favor de iDPP-4 más metformina	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	A favor de sitagliptina más metformina	A favor de saxagliptina más metformina	A favor de linagliptina más metformina	A favor de vildagliptina más metformina
Control metabólico (Cambio en glicemia en ayunas)	A favor de iDPP-4 más metformina	Sin diferencias	Sin diferencias	A favor de aGLP-1	A favor de insulina basal	A favor de sitagliptina más metformina	A favor de saxagliptina más metformina	A favor de linagliptina más metformina	A favor de vildagliptina más metformina
Control metabólico (Cambio en glicemia 2h post-prandial)	A favor de iDPP-4 más metformina	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	A favor de insulina basal	A favor de sitagliptina más metformina	A favor de saxagliptina más metformina	A favor de linagliptina más metformina	A favor de vildagliptina más metformina
ACV	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
IAM	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Insuficiencia cardiaca	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Muerte por causa cardiovascular	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Muerte por cualquier causa	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Eventos adversos serios	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipoglicemia	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Fuente: elaboración propia.

Tabla 13. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos. Dapagliflozina, Empagliflozina - Monoterapia

Desenlace	Monoterapia				
	iSGLT-2 vs. placebo u otros antidiabéticos	iSGLT-2 vs. placebo	iSGLT-2 vs. aGLP-1	Dapagliflozina vs. placebo	Empagliflozina vs. placebo
Control metabólico (Cambio en HbA1c)	NR	A favor de iSGLT-2	Sin diferencias	A favor de dapagliflozina	A favor de empagliflozina
Control metabólico (Cambio en glicemia en ayunas)	NR	A favor de iSGLT-2	Sin diferencias	A favor de dapagliflozina	A favor de empagliflozina
Control metabólico (Cambio en glicemia 2h post-prandial)	NR	NR	NR	NR	NR
Neuropatía diabética	Sin diferencias	NR	NR	Sin diferencias	Sin diferencias
MACE	A favor de iSGLT-2	NR	NR	NR	NR
ACV	NR	Sin diferencias	NR	NR	Sin diferencias
IAM	NR	Sin diferencias	NR	NR	Sin diferencias
Insuficiencia cardíaca	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR
Hospitalización por falla cardíaca	A favor de iSGLT-2	NR	NR	NR	NR
Muerte por causa cardiovascular	NR	NR	NR	NR	NR
Muerte por cualquier causa	A favor de iSGLT-2	NR	NR	NR	NR
Eventos adversos serios	NR	NR	NR	NR	NR
Hipoglicemia	NR	NR	NR	NR	NR

Fuente: elaboración propia.

Tabla 14. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos. Dapagliflozina, Empagliflozina – Terapia combinada

Desenlace	Terapia combinada							
	iSGLT-2 más metformina vs. metformina	iSGLT-2 más metformina vs. insulina basal más metformina	iSGLT-2 más metformina vs. sulfonilureas	iSGLT-2 más metformina vs. iDPP-4 más metformina	iSGLT-2 más metformina vs. aGLP-1 más metformina	iSGLT-2 más metformina vs. placebo	Dapagliflozina más metformina vs. metformina	Empagliflozina más metformina vs. metformina
Control metabólico (Cambio en HbA1c)	A favor de iSGLT-2 más metformina	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	A favor de dapagliflozina más metformina	A favor de empagliflozina más metformina
Control metabólico (Cambio en glicemia en ayunas)	A favor de iSGLT-2 más metformina	A favor de insulina basal más metformina	A favor de sulfonilureas más metformina	Sin diferencias	A favor de aGLP-1 más metformina	NR	A favor de dapagliflozina más metformina	A favor de empagliflozina más metformina
Control metabólico (Cambio en glicemia 2h post-prandial)	A favor de iSGLT-2 más metformina	A favor de insulina basal más metformina	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	A favor de dapagliflozina más metformina	A favor de empagliflozina más metformina
Neuropatía diabética	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MACE	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ACV	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
IAM	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Insuficiencia cardíaca	Sin diferencias	NR	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR
Hospitalización por falla cardíaca	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Muerte por causa cardiovascular	Sin diferencias	NR	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR
Muerte por cualquier causa	Sin diferencias	NR	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR
Eventos adversos serios	Sin diferencias	NR	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR
Hipoglicemia	Sin diferencias	NR	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR

Tabla 15. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos. Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida – Monoterapia

Desenlace	Monoterapia																
	aGLP-1 vs. placebo o insulina glargina	aGLP-1 vs. placebo	aGLP-1 vs. metformina	aGLP-1 vs. Insulina (basal-bolo o basal-plus)	Exenatida vs. placebo	Exenatida vs. metformina	Liraglutida vs. placebo	Liraglutida vs. metformina	Semaglutida (oral) vs. placebo	Semaglutida (oral) vs. liraglutida (oral)	Semaglutida (oral) vs. dulaglutida (subcutánea)	Semaglutida (oral) vs. aGLP-1	Semaglutida (subcutánea) vs. placebo	Semaglutida (subcutánea) vs. exenatida (subcutánea)	Semaglutida (subcutánea) vs. semaglutida (oral)	Semaglutida (subcutánea) vs. aGLP-1	Dulaglutida vs. placebo
Control metabólico (Cambio en HbA1c)	NR	A favor de aGLP-1	Sin diferencias	NR	A favor de exenatida	NR	A favor de liraglutida	NR	NR	A favor de semaglutida	A favor de semaglutida	A favor de semaglutida	NR	A favor de semaglutida	NR	NR	NR
Control metabólico (Cambio en glicemia en ayunas)	NR	A favor de aGLP-1	Sin diferencias	Sin diferencias	A favor de exenatida	NR	A favor de liraglutida	NR	NR	A favor de semaglutida	A favor de semaglutida	A favor de semaglutida	NR	A favor de semaglutida	NR	NR	NR
Control metabólico (Cambio en glicemia 2h post-prandial)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nefropatía diabética	A favor de aGLP-1	Sin diferencias	NR	NR	Sin diferencias	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Retinopatía diabética	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR
MACE	A favor de aGLP-1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Desenlace	Monoterapia																
	aGLP-1 vs. placebo o insulina glargina	aGLP-1 vs. placebo	aGLP-1 vs. metformina	aGLP-1 vs. Insulina (basal-bolo o basal-plus)	Exenatida vs. placebo	Exenatida vs. metformina	Liraglutida vs. placebo	Liraglutida vs. metformina	Semaglutida (oral) vs. placebo	Semaglutida (oral) vs. liraglutida (oral)	Semaglutida (oral) vs. dulaglutida (subcutánea)	Semaglutida (oral) vs. aGLP-1	Semaglutida (subcutánea) vs. placebo	Semaglutida (subcutánea) vs. exenatida (subcutánea)	Semaglutida (subcutánea) vs. semaglutida (oral)	Semaglutida (subcutánea) vs. aGLP-1	Dulaglutida vs. placebo
ACV	A favor de aGLP-1	Sin diferencias	NR	NR	Sin diferencias		Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
IAM	NR	Sin diferencias	NR	NR	Sin diferencias		Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Insuficiencia cardíaca	NR	Sin diferencias	NR	NR	Sin diferencias		Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Muerte por causa cardiovascular	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Reducción de circunferencia de cadera	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	A favor de semaglutida (oral)	A favor de semaglutida (oral)	A favor de semaglutida (oral)	NR	A favor de semaglutida (subcutánea)	NR	NR	NR
Reducción del peso >5%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	A favor de semaglutida (oral)	A favor de semaglutida (oral)	A favor de semaglutida (oral)	NR	A favor de semaglutida (subcutánea)	NR	NR	NR
Reducción del peso >10%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	A favor de semaglutida (oral)	A favor de semaglutida (oral)	A favor de semaglutida (oral)	NR	A favor de semaglutida (subcutánea)	NR	NR	NR

Desenlace	Monoterapia																
	aGLP-1 vs. placebo o insulina glargina	aGLP-1 vs. placebo	aGLP-1 vs. metformina	aGLP-1 vs. Insulina (basal-bolo o basal-plus)	Exenatida vs. placebo	Exenatida vs. metformina	Liraglutida vs. placebo	Liraglutida vs. metformina	Semaglutida (oral) vs. placebo	Semaglutida (oral) vs. liraglutida (oral)	Semaglutida (oral) vs. dulaglutida (subcutánea)	Semaglutida (oral) vs. aGLP-1	Semaglutida (subcutánea) vs. placebo	Semaglutida (subcutánea) vs. exenatida (subcutánea)	Semaglutida (subcutánea) vs. semaglutida (oral)	Semaglutida (subcutánea) vs. aGLP-1	Dulaglutida vs. placebo
Hipoglicemia	NR	NR	NR	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias
Abandono del tratamiento	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Sin diferencias	En contra de semaglutida (oral)	En contra de semaglutida (oral)	NR	Sin diferencias	NR	NR	NR

Fuente: elaboración propia.

Tabla 16. Inicio de tratamiento en personas menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos. Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida – Terapia combinada

Desenlace	Terapia combinada					
	aGLP-1 más metformina vs. metformina	aGLP-1 más metformina vs. sulfonilureas más metformina	aGLP-1 más metformina vs. iDPP-4 más metformina	aGLP-1 más metformina vs. iSGLT-2 más metformina	Exenatida más metformina vs. metformina	Liraglutida más metformina vs. metformina
Control metabólico (Cambio en HbA1c)	A favor de aGLP-1 más metformina	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	A favor de exenatida más metformina	A favor de liraglutida más metformina
Control metabólico (Cambio en glicemia en ayunas)	A favor de aGLP-1 más metformina	Sin diferencias	A favor de aGLP-1 más metformina	A favor de aGLP-1 más metformina	A favor de exenatida más metformina	A favor de liraglutida más metformina
Control metabólico (Cambio en glicemia 2h post-prandial)	A favor de aGLP-1 más metformina	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	A favor de exenatida más metformina	A favor de liraglutida más metformina
MACE	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ACV	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Desenlace	Terapia combinada					
	aGLP-1 más metformina vs. metformina	aGLP-1 más metformina vs. sulfonilureas más metformina	aGLP-1 más metformina vs. iDPP-4 más metformina	aGLP-1 más metformina vs. iSGLT-2 más metformina	Exenatida más metformina vs. metformina	Liraglutida más metformina vs. metformina
IAM	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Insuficiencia cardíaca	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Muerte por causa cardiovascular	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR
Reducción de circunferencia de cadera	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Reducción del peso >5%	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Reducción del peso >10%	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipoglicemia	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	NR	NR
Abandono del tratamiento	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Fuente: elaboración propia.

Tabla 17. Inicio de tratamiento en personas con falla cardíaca. Efectividad Inhibidores de SGLT2 vs Placebo y Agonistas del receptor GLP1.

Desenlace	Inhibidores de SGLT2 vs Placebo	Agonistas del receptor GLP1
Muerte por causa cardiovascular	Efecto protector	Efecto protector
Hospitalización o muerte por falla cardíaca	Efecto protector	Efecto protector
Hospitalización por falla cardíaca	Efecto protector	Sin diferencia
Progresión a función renal	Efecto protector	No reporte
Muerte por todas las causas	Efecto protector	Efecto protector
Accidente cerebrovascular no fatal	Sin diferencia	Efecto protector

Desenlace	Inhibidores de SGLT2 vs Placebo	Agonistas del receptor GLP1
Evento cardiovascular mayor	Efecto protector	Efecto protector
Infarto de miocardio no fatal	Efecto protector	Sin diferencia
Resultado compuesto renal	Efecto protector	No reporte

Fuente: elaboración propia.

Tabla 18. Inicio de tratamiento en personas con falla cardiaca. Seguridad Inhibidores de SGLT2 vs Placebo y Agonistas del receptor GLP1.

Desenlace	Inhibidores de SGLT2 vs Placebo	Agonistas del receptor GLP1
Arritmia	No reporte	Efecto protector
Incidencia de infarto cerebral	NR	Sin diferencia
Eventos adversos que llevarán a discontinuación	NR	Efecto de riesgo

Fuente: elaboración propia.

Tabla 19. Inicio de tratamiento en personas con enfermedad coronaria. Inhibidores de SGLT2 y Agonistas del receptor GLP1 Vs Placebo

Desenlace	Inhibidores de SGLT2 vs Placebo	Agonistas del receptor GLP1
Reducción de complicaciones microvasculares	No reporte	No reporte
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	No reporte	No reporte
Control glicémico	No reporte	No reporte
Mejoría en la calidad de vida	No reporte	No reporte
Muerte por cualquier causa	No reporte	No reporte
Eventos adversos serios	No reporte	No reporte

Desenlace	Inhibidores de SGLT2 vs Placebo	Agonistas del receptor GLP1
Hipoglicemia.	No reporte	No reporte
Incidencia de insuficiencia cardíaca (primera y recurrente)	Sin diferencia	Efecto protector

Fuente: elaboración propia.

Tabla 20. Inicio de tratamiento en personas con complicaciones renales. SGLT2 e Inhibidores DPP-4 Vs Placebo

Desenlace	Dapaglifozina Vs Placebo	Empaglifozina Vs Placebo	SGLT2 Vs Placebo	DPP4
Complicaciones microvasculares (neuropatía diabética, retinopatía diabética y/o pie diabético)	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
Cambios en la TFGe	Sin diferencia	Efecto protector	Sin diferencia	Sin diferencia
Empeoramiento de la función renal, enfermedad renal terminal o muerte renal	No reporte	No reporte	Efecto protector	No reporte
MACE	Sin diferencia	Efecto protector	No reporte	No reporte
Depleción de volumen	Sin diferencia	No reporte	No reporte	No reporte
Hospitalización por falla cardíaca	Efecto protector	Efecto protector	No reporte	No reporte
Infarto agudo del miocardio	No reporte	No reporte	Efecto protector	No reporte
Niveles de hemoglobina glicosilada	Sin diferencia	Sin diferencia	No reporte	No reporte
Muerte por todas las causas	Efecto protector	Sin diferencia	No reporte	Sin diferencia
Eventos adversos graves	No reporte	No reporte	Efecto protector	No reporte
Infecciones genitales masculinas	No reporte	No reporte	Aumento del riesgo	No reporte
Insuficiencia renal aguda	No reporte	No reporte	Efecto protector	No reporte
Hipoglucemia	No reporte	No reporte	Sin diferencia	No reporte

Fuente: elaboración propia.

Tabla 21. Inicio de tratamiento en personas mayores de 65 años. Análogos GLP-1, Biguanidas, Sulfonilureas, Insulinas y DPP-4 Vs Placebo y otros anti-diabéticos orales.

Desenlace	GLP-1 Vs placebo/insulina glargina	GLP-1 Vs placebo	SGLT2 Vs placebo	metformina (monoterapia) Vs Ningún tratamiento/otros anti-diabéticos/dieta/placebo/estilo de vida	Metformina combinada (con tiazolidinedionas y/o sulfonilurea y vildagliptina) Vs Ningún tratamiento/otros anti-diabéticos/dieta/placebo/estilo de vida	Gliclazida Vs Otro anti-diabético	Insulina glargina Vs Atención estándar	Inhibidores DPP-4 Vs Placebo	Inhibidores DPP-4 Vs Sulfonilureas (gliempiridina, glipzida)
Complicaciones microvasculares	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
Control glicémico	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
Calidad de vida	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
Eventos adversos serios	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
MACE (major adverse cardiovascular events)	Efecto protector	Efecto protector	Efecto protector	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
ACV no fatal	No reporte	No reporte	No reporte	Efecto protector	Sin diferencia	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
Muerte cardiovascular	No reporte	No reporte	Efecto protector	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
Hipoglucemia severa	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	Aumento del riesgo	Aumento del riesgo	No reporte	No reporte
Muerte por cualquier causa	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte	Sin diferencia	Sin diferencia

Fuente: elaboración propia.

Tabla 22. Inicio de tratamiento en personas con obesidad. Análogos GLP-1 Vs Placebo

Desenlace	aGLP-1 Vs Placebo	Liraglutida Vs Placebo	Exenatida Vs Placebo	Dulaglutida Vs Placebo
Complicaciones microvasculares	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
Complicaciones macrovasculares	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
Calidad de vida	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
Eventos adversos serios	No reporte	No reporte	No reporte	No reporte
Aumento de peso u ocurrencia de obesidad	Efecto protector	No reporte	No reporte	No reporte
Hipoglicemia	No reporte	Sin diferencia	Sin diferencia	Sin diferencia

Fuente: elaboración propia.

Evaluación económica

El análisis se planteó de acuerdo con el tratamiento de diabetes mellitus 2 en atención primaria en salud (APS). En este escenario inicialmente se plantearon 6 poblaciones objetivo para el tratamiento de diabetes, que presentan riesgos específicos y por tanto unas conductas farmacológicas determinadas:

1. Pacientes adultos mayores de 18 años y menores de 65 años sin comorbilidades ni contraindicaciones a fármacos específicos.
2. Pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca.
3. Pacientes mayores de 18 años con enfermedad coronaria.
4. Pacientes mayores de 18 años con complicaciones renales.
5. Pacientes mayores de 65 años.
6. Pacientes mayores de 18 años con obesidad.

En términos generales, el tratamiento inicial de la enfermedad suele incluir metformina como medicación base y a partir de allí se pueden incorporar otros antidiabéticos orales como análogos del GLP-1, iSGLT2, iDPP-4, sulfonilureas, o insulinas, en caso de no lograrse un control adecuado de la HbA1c. No obstante, el inicio de tratamiento puede presentar modificaciones dependiendo del subgrupo poblacional objeto del tratamiento, en el caso de este posicionamiento se hacen diferenciación en los medicamentos y dosis recomendados para cada uno de los grupos poblacionales mencionados anteriormente. A continuación, en la Tabla 23 y la Tabla 2424 se presentan los costos de tratamiento farmacológico para cada uno de los grupos poblacionales del análisis:

Tabla 23. Costos del tratamiento farmacológico – Población de 18 a 65 años sin comorbilidades y población mayor de 18 años con obesidad, falla cardiaca o enfermedad coronaria

Grupo Farmacológico	Medicamento	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)	Liraglutida	\$1.757.986	\$3.643.988	\$5.638.873
	Exenatida	\$3.973.678	\$3.973.678	\$3.973.678
	Dulaglutida	\$2.198.508	\$4.609.202	\$13.946.400
	Semaglutida	\$1.487.010	\$6.249.530	\$26.234.740
	Semaglutida	\$12.652.397	\$25.304.793	\$101.219.172
Análogos en combinación con agonistas selectivos del receptor del GLP-1	Insulina Glargina más lixisenatida	\$1.034.167	\$1.723.577	\$2.637.661
	Insulina degludec más liraglutida	\$1.250.771	\$2.056.092	\$6.698.559
Biguanidas	Metformina	\$32.884	\$60.431	\$98.150
	Metformina	\$657.995	\$1.278.475	\$1.577.847
	Metformina	\$646.390	\$1.346.023	\$1.950.457
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más vildagliptina	\$141.103	\$282.206	\$564.416
	Metformina más glimepirida	\$188.722	\$430.352	\$1.078.051
	Metformina más sitagliptina	\$206.822	\$477.445	\$1.099.005
	Metformina más linagliptina	\$469.638	\$571.610	\$1.218.011
	Metformina más empagliflozina	\$517.932	\$653.282	\$1.494.899
	Metformina más glibenclamida	\$474.500	\$949.000	\$1.898.000
	Metformina más saxagliptina	\$546.918	\$1.106.203	\$1.122.758
	Metformina más dapagliflozina	\$642.925	\$1.299.024	\$1.482.546
	Linagliptina más empagliflozina	\$1.049.347	\$2.747.656	\$3.085.951
	Metformina más gemigliptina	\$45.942.575	\$46.821.705	\$47.339.907
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Vildagliptina	\$287.339	\$287.339	\$574.678
	Sitagliptina	\$380.412	\$806.652	\$927.460
	Linagliptina	\$1.110.751	\$1.168.589	\$1.291.864
	Saxagliptina	\$595.765	\$1.258.138	\$1.349.541
	Gemigliptina	\$2.269.570	\$2.269.570	\$2.269.570
	Evogliptina	\$3.982.150	\$5.699.475	\$13.676.550
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)	Empagliflozina	\$1.290.059	\$1.358.843	\$1.506.840
	Dapagliflozina	\$580.758	\$1.529.929	\$1.677.335
Insulinas y análogos para inyección, de acción intermedia (NPH (N) o isofana)	Insulina humana isofana (insulina NPH)	\$21.418	\$41.844	\$89.188
Insulinas y análogos para inyección, de acción intermedia o prolongada combinadas con de rápida acción	Insulina Degludec	\$1.106.358	\$525.839	\$2.362.319
Insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo normal	Insulina Glargina (U-100)	\$134.983	\$197.002	\$560.844
Insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo normal	Insulina Detemir	\$304.990	\$426.295	\$866.777
Insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo ultraprolongada (o ultralenta)	Insulina Glargina (U-300)	\$134.983	\$197.002	\$560.844
Insulinas y análogos para inyección, de acción rápida	Insulina humana regular	\$42.835	\$152.333	\$487.034
Insulinas y análogos para inyección, de acción rápida	Insulina lispro	\$151.261	\$211.296	\$469.535
	Insulina glulisina	\$770.935	\$814.699	\$1.849.978
	Insulina asparta	\$924.222	\$924.912	\$1.881.624
Intermedia o prolongada en combinación con rápida (premezclada)	insulina humana regular (30%) más insulina humana isofana (70%)	\$19.760	\$108.119	\$184.094

Grupo Farmacológico	Medicamento	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
Sulfonilureas	Glibenclámid	\$8.204	\$17.025	\$48.704
	Gliclazida	\$133.809	\$133.809	\$267.618
	Glimepirida	\$59.275	\$190.952	\$1.257.733

Fuente: elaboración propia.

Tabla 24. Costos del tratamiento farmacológico – población mayor de 65 años y población mayor de 18 años con complicaciones renales

Grupo Farmacológico	Medicamento	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
Análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)	Liraglutida	\$1.757.986	\$3.643.988	\$5.638.873
	Exenatida	\$3.973.678	\$3.973.678	\$3.973.678
	Dulaglutida	\$2.198.508	\$4.609.202	\$13.946.400
	Semaglutida	\$1.487.010	\$6.249.530	\$26.234.740
	Semaglutida	\$12.652.397	\$25.304.793	\$101.219.172
Análogos en combinación con agonistas selectivos del receptor del GLP-1	Insulina Glargina más liraglutida	\$1.250.771	\$2.056.092	\$6.698.559
	Insulina degludec más lixisenatida	\$1.551.250	\$3.447.155	\$7.912.982
Biguanidas	Metformina	\$16.440	\$17.801	\$49.627
	Metformina	\$328.997	\$376.022	\$788.924
	Metformina	\$323.195	\$395.888	\$975.224
Combinaciones de medicamentos orales para reducir la glucosa en sangre	Metformina más vildagliptina	\$141.103	\$141.103	\$141.104
	Metformina más sitagliptina	\$206.822	\$238.723	\$549.503
	Metformina más glimepirida	\$188.722	\$430.352	\$539.025
	Metformina más linagliptina	\$469.638	\$485.868	\$609.006
	Metformina más saxagliptina	\$546.918	\$553.101	\$561.379
	Metformina más empagliflozina	\$517.932	\$555.290	\$747.449
	Metformina más glibenclámid	\$474.500	\$949.000	\$949.000
	Linagliptina más empagliflozina	\$1.049.347	\$1.099.062	\$1.234.380
	Metformina más dapagliflozina	\$642.925	\$1.299.024	\$1.482.546
	Metformina más gemigliptina	\$22.971.288	\$23.410.852	\$23.669.954
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	Sitagliptina	\$190.206	\$201.663	\$231.865
	Vildagliptina	\$287.339	\$287.339	\$287.339
	Saxagliptina	\$595.765	\$629.069	\$674.770
	Linagliptina	\$1.110.751	\$1.168.589	\$1.291.864
	Gemigliptina	\$2.269.570	\$2.269.570	\$2.269.570
	Evogliptina	\$3.982.150	\$5.699.475	\$13.676.550
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)	Empagliflozina	\$580.758	\$611.971	\$670.934
	Dapagliflozina	\$1.290.059	\$1.358.843	\$1.506.840
Insulinas y análogos para inyección, de acción intermedia (NPH (N) o isofana)	Insulina humana isofana (insulina NPH)	\$21.418	\$41.844	\$89.188
Insulinas y análogos para inyección, de acción intermedia o prolongada combinadas con de rápida acción	Insulina Degludec	\$1.106.358	\$38.286.359	\$2.362.319
Insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo normal	Insulina Detemir	\$304.990	\$426.295	\$866.777
Insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo normal	Insulina Glargina (U-100)	\$101.237	\$537.890	\$1.071.920
Insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada (o lenta) - Análogo ultraprolongada (o ultralenta)	Insulina Glargina (U-300)	\$134.983	\$197.002	\$560.844

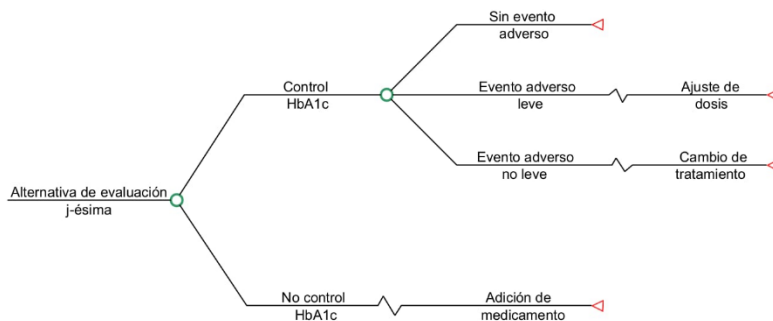
Grupo Farmacológico	Medicamento	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
Insulinas y análogos para inyección, de acción rápida	Insulina humana regular	\$32.126	\$114.249	\$365.275
	Insulina lispro	\$151.261	\$211.296	\$469.535
Insulinas y análogos para inyección, de acción rápida	Insulina glulisina	\$770.935	\$814.699	\$1.849.978
	Insulina asparta	\$924.222	\$924.912	\$1.881.624
Intermedia o prolongada en combinación con rápida (premezclada)	insulina humana regular (30%) más insulina humana isofana (70%)	\$19.760	\$43.247	\$78.898
	Glibenclamida	\$8.204	\$17.025	\$48.704
Sulfonilureas	Gliclazida	\$89.206	\$89.206	\$89.206
	Glimepirida	\$59.275	\$95.476	\$314.433

Fuente: elaboración propia.

Para el cálculo de la relación de costo-efectividad, se construyó un modelo de tipo árbol de decisión. El modelo inicia con una determinada alternativa terapéutica, que transcurre en 2 ramas. Una de ellas es el control glicémico, medido con hemoglobina glicosilada (HbA1c), la cual se subdivide en tres ramas. Una de ellas corresponde a la ausencia de efectos adversos, la siguiente a la presentación de efecto adverso leve que genera ajuste de la dosis del medicamento y por último evento adverso no leve que obliga a cambio del esquema terapéutico.

Por otro lado, la última rama indica el no control de HbA1c, por lo cual se justifica la adición de otro medicamento.

Figura 0-1. Modelo de decisiones



Fuente: elaboración propia.

En el modelo se realizan los siguientes 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 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 valor de referencia del umbral de costo-efectividad se establece en el equivalente al 86% de un PIB per cápita, el cual se estima en \$ 24'370.899.

Por medio del modelo de decisión, se obtuvieron resultados de la razón de costo-efectividad incremental (RICE) para cada una de las comparaciones en la que se encontró evidencia para modelar. Los resultados se muestran a continuación por grupo de evidencia:

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 25* 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 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 *Tabla 26* 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 dapaglifozina 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 dapaglifozina y empaglifozina en este grupo poblacional, no obstante, tomando como referencia el BMN, empaglifozina reporta un mayor BMN que la dapaglifozina.

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

En la *Tabla 27* 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

empaglifozina+metformina (SGLT2+Biguanida), empaglifozina+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 empaglifozina 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 empaglifozina 10 mg + linagliptina 5mg, empaglifozina 25 mg + linagliptina 5mg, linagliptina 5 mg, empaglifozina 10 y 25 mg, obteniendo que la estrategia empaglifozina 10 mg + linagliptina 5mg registra el mayor BMN entre las opciones evaluadas. En este grupo, las opciones linagliptina 5 mg y empaglifozina 25 mg + linagliptina 5 mg son estrategias dominadas por empaglifozina 10 mg y empaglifozina 10 mg + linagliptina 5 mg, respectivamente. Cuando se compara empaglifozina 10 mg + linagliptina 5 mg con empaglifozina 10 mg (opción más barata), la RICE es de \$11.992.190, lo cual la convierte en una estrategia costo efectiva.

Tabla 25. Resultados – Población DM-NC 18-65

#	Alternativa	Costos	Utilidades	Δ Costos	Δ Utilidades	RICE	BMN
1	Placebo	\$ 491.067	0,690				\$ 16.322.555
	Dula0.75	\$ 1.459.228	0,726	\$ 968.161	0,036	\$ 26.677.881	\$ 16.238.833
	Exe2	\$ 2.085.978	0,731				\$ 15.726.730
	Lira1.2	\$ 2.060.635	0,722	-\$ 25.343	-0,009	Dominada	\$ 15.528.208
	Dula1.5	\$ 2.406.477	0,731				\$ 15.417.270
	Lira1.8	\$ 2.909.914	0,729	\$ 503.438	-0,002	Dominada	\$ 14.857.160
2	Exenatida	\$ 1.671.793	0,694				\$ 15.238.607
	Semaglutida	\$ 2.772.223	0,705	\$ 1.100.430	0,011	\$ 95.956.132	\$ 14.417.663
3	Liraglutida	\$ 1.687.222	0,695				\$ 15.257.667
	Semaglutida	\$ 2.794.763	0,707	\$ 1.107.541	0,012	\$ 91.924.914	\$ 14.443.754
4	Dulaglutida	\$ 1.705.243	0,687				\$ 15.033.740
	Semaglutida	\$ 2.244.000	0,689	\$ 538.757	0,002	\$ 241.171.717	\$ 14.549.426
5	Semaglutida	\$ 2.498.863	0,698				\$ 14.505.425
	GLP1	\$ 5.774.883	0,689	\$ 3.276.020	-0,009	Dominada	\$ 11.011.224
6	Lira1.2	\$ 2.151.238	0,728				\$ 15.593.851
	Semaglutida1	\$ 29.368.047	0,757	\$ 27.216.810	0,029	\$ 944.711.584	-\$ 10.920.842
7	Placebo	\$ 490.611	0,681				\$ 16.113.551
	SemaOral3	\$ 1.478.876	0,661	\$ 988.264	-0,020	Dominada	\$ 14.632.825
	SemaOral7	\$ 2.603.233	0,658				\$ 13.433.787
	SemaOral14	\$ 4.210.804	0,655	\$ 1.607.571	-0,003	Dominada	\$ 11.763.071
8	Placebo	\$ 505.957	0,682				\$ 16.123.096
	Sema0.5	\$ 9.355.239	0,705	\$ 8.849.282	0,022	\$ 396.424.292	\$ 7.817.840
	Sema1	\$ 16.982.609	0,703	\$ 7.627.370	-0,002	Dominada	\$ 151.469
9	Dula0.75	\$ 1.994.588	0,717				\$ 15.485.373
	SemaOral3	\$ 2.128.436	0,664	\$ 133.849	-0,054	Dominada	\$ 14.044.375
	SemaOral7	\$ 3.914.519	0,657				\$ 12.093.606
	SemaOral14	\$ 5.430.620	0,654	\$ 1.516.101	-0,003	Dominada	\$ 10.509.348

Fuente: elaboración propia.

Tabla 26. Resultados DM2-Renales 18+

#	Alternativa	Costos	Utilidades	Δ Costos	Δ Utilidades	RICE	BMN
1	Placebo	\$ 519.900	0,676				\$ 15.966.800
	SGLT2Empa10o25Dapa5	\$ 1.106.839	0,678	\$ 586.940	0,001	\$ 462.079.179	\$ 15.410.817
2	Placebo	\$ 306.685	0,790				\$ 18.949.120
	Empa10	\$ 1.209.949	0,780	\$ 903.263	-0,010	Dominada	\$ 17.796.859
3	Placebo	\$ 417.221	0,731				\$ 17.403.006
	Dapagliflozina	\$ 2.070.295	0,745	\$ 1.653.073	0,014	\$ 120.589.360	\$ 16.084.016

Fuente: elaboración propia.

Tabla 27 Resultados – Población DM2-Obesidad 18+

#	Alternativa	Costos	Utilidades	Δ Costos	Δ Utilidades	RICE	BMN
1	Placebo	\$ 490.740	0,693				\$ 16.387.567
	Empa10Met	\$ 1.480.957	0,679	\$ 990.218	-0,014	Dominada	\$ 15.055.569
2	Placebo	\$ 476.882	0,700				\$ 16.585.926
	Empa25Met	\$ 1.223.576	0,677	\$ 746.694	-0,023	Dominada	\$ 15.279.683
3	Empa10Lina5	\$ 1.264.108	0,735				\$ 16.639.938
	Placebo	\$ 478.632	0,699	-\$ 785.476	-0,035	Dominada	\$ 16.560.870
4	Placebo	\$ 478.750	0,699				\$ 16.559.191
	MetNInsulGlar	\$ 3.685.903	0,684	\$ 3.207.153	-0,015	Dominada	\$ 12.987.526
5	Lina5	\$ 972.116	0,692				\$ 15.882.053
	Empa10Lina5	\$ 1.175.384	0,719	\$ 203.268	0,027	\$ 7.510.108	\$ 16.338.406
	Empa25	\$ 1.101.092	0,700				\$ 15.952.150
	Empa10	\$ 923.548	0,698	-\$ 177.543	-0,002	Dominada	\$ 16.075.455
	Empa25Lina5	\$ 1.556.393	0,711	\$ 632.844	0,014	\$ 45.268.705	\$ 15.783.309

Fuente: elaboración propia.

Valoración del posicionamiento terapéutico

Posterior al análisis de los insumos presentados, el comité de valoración de posicionamiento determinó el siguiente ordenamiento

de posición terapéutica para cada uno de los grupos poblacionales (diez primeras posiciones):

Tabla 28. Posicionamientos terapéuticos 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
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)

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
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
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

*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 como primera elección la metformina en este grupo en particular.

Abreviaturas: Ins: insulina. Metf: metformina.

Fuente: elaboración propia

Consideraciones adicionales

Para el subgrupo poblacional de personas menores de 65 años se discutió la importancia de tener presente la heterogeneidad que puede llegar a tener este subgrupo poblacional, especialmente en lo que se refiere a los niveles de HbA1c iniciales, que puede motivar la consideración de otros medicamentos como primera opción para alcanzar las metas de control glicémico. En cuanto al subgrupo de tratamiento de pacientes con complicaciones renales 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. En cuanto al ordenamiento de medicamentos en el tratamiento del subgrupo poblacional de personas con obesidad, 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.

Para todos los grupos se propuso la exclusión de la Gemigliptina y la Evogliptina de la financiación con recursos públicos de la salud. Adicionalmente, la exclusión de la Metformina para pacientes con diabetes y una TFG de 30 ml/min.

Referencias

1. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. The Lancet. noviembre de 2022;400(10365):1803–20.

2. 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.
3. 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.
4. 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/>
5. 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*. el 29 de diciembre de 2022;12(3):9290.
6. 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.
7. 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/AA_DWMN03.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. 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>
9. 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
10. Hasbun Fernández, B., & Ampudia Blasco, F. J. Utilidad clínica de la insulina lispro. *Rev. méd.*; 2003.
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. Estrada-Orozco K, Cortés-Muñoz A, León E, Osorio K, Ospina-Lizarazo N, Pinilla M, Segura D, Sierra-Matamoros F. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2a ed. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2022.
14. 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.
15. 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. *Can J Cardiol.* agosto de 2022;38(8):1201–10.
16. Bose D, Maurya M, Konwar M. Impact of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients of diabetes mellitus: A meta-analysis of landmark renal and cardiovascular outcome trials. *Indian J Pharmacol.* 2023;55(2):119–27.
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. 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 Endocrinol Metab.* 2021;25(4):283.
19. De Buitléir 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.
20. 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. *Ther Adv Drug Saf.* enero de 2022;13:204209862110723.
21. 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. *J Clin Med.* el 16 de septiembre de 2022;11(18):5435.
22. 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. *J Clin Med.* el 30 de noviembre de 2022;11(23):7094.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
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. 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 Metab.* septiembre de 2022;48(5):101366.
28. 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. *Ren Fail.* el 31 de diciembre de 2023;45(1):2217287.
29. 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. *J Clin Med.* el 19 de junio de 2021;10(12):2713.
30. 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 Metab.* febrero de 2021;47(1):101160.
31. 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. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* marzo de 2021;31(3):699–704.
32. 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. *J Clin Med.* el 9 de junio de 2023;12(12):3958.
33. 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 Metab Syndr Clin Res Rev.* febrero de 2023;17(2):102721.
34. 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.
35. 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.
36. 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 Res Clin Pract.* septiembre de 2022;191:110019.
37. 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.
38. 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.
39. 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 Metab Res Rev.* mayo de 2022;38(4):e3515.