



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Pontificia Universidad Católica de Chile
Departamento de Salud Pública

**Eficacia y seguridad de tratamientos hipoglicemiantes orales en el
manejo de pacientes con diabetes mellitus 2 refractarios a la
monoterapia con metformina:
Revisión de la literatura**

POR
FRANCISCO JAVIER MEZA VÁSQUEZ

Tesis presentada al Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la
Pontificia Universidad Católica de Chile para optar al grado académico de Magíster
en Salud Pública

Tutor: Dr. Manuel Espinoza

Octubre de 2021 Santiago, Chile

DEDICATORIA

A mí familia, en especial a mí papa, te amo.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, por entregarme las herramientas y ayudas necesarias para poder desarrollar este trabajo de investigación. En especial al Dr. Manuel Espinoza por entregarme su apoyo y comprensión durante el periodo de realización de este trabajo, esto ha sido fundamental.

Al equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETESA), por apoyarme con su conocimiento en esta área lo que permitió desarrollar este proyecto de investigación, en especial a Carlos Balmaceda, quien me ayudo en la parte Estadística del proyecto.

A mi mejor amiga y compañera Pilar, gracias por estar ahí para todo, por aguantar mis incontables días al frente del computador y brindarme la contención emocional que he necesitado en estos últimos meses, te amo.

A mis familia, quienes siempre me han apoyado en las decisiones que he tomado, son mi mayor respaldo, sobre todo en este difícil año que nos ha tocado vivir.

A mi Papa, que se encuentra en el mayor desafío que le ha tocado vivir, no puedo estar más orgulloso de ti. Gracias por la sabiduría que nos has traspasado, por enseñarnos como afrontar los buenos y malos momentos, por enseñarnos también que en la vida todo puede cambiar, por lo que siempre debemos actuar con humildad ante todo y debemos aprovechar cada momento que nos brinda la vida, te amamos.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	iii
TABLA DE CONTENIDOS.....	iv
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	vii
RESUMEN.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. Justificación del problema de salud pública.....	12
1.2. Marco Teórico.....	13
1.3. Preguntas de investigación.....	21
1.4. Hipótesis.....	21
1.5. Objetivos.....	21
2. MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	22
2.1. Diseño del estudio.....	22
2.2. Criterios de selección.....	22
2.3. Estrategia de búsqueda.....	23
2.4. Selección de estudios.....	24
2.5. Análisis de la evidencia.....	25
2.6. Cronograma de implementación.....	25
2.7. Aspectos éticos y legales.....	25
2.8. Costos del estudio.....	26
2.9. Plan de vinculación con el medio.....	26
2.10. Estrategia de comunicación / diseminación.....	27
3. RESULTADOS.....	27
3.1. Características de los estudios.....	27
3.2. Características de las intervenciones.....	28
3.3. Efectividad de la intervenciones.....	28
3.3.1. Cambios en la HbA1c.....	28
3.3.2. Cambios en el peso.....	29
3.3.4 Cambios en SBP.....	29
3.3.5. Eventos de hipoglicemia.....	29

3.3.6. Otros eventos adversos.....	30
4. DISCUSIÓN.....	30
4.1. Conflictos de interés en los estudios.....	31
4.2. Segunda línea de tratamiento DM2.....	31
4.3. Beneficios de cambio en segunda línea de tratamiento DM2.....	31
4.4. Inequidades generadas por costo de medicamentos.....	32
4.5. Tomadores de decisiones en Chile.....	33
4.6. Recomendaciones internacionales.....	34
5. CONCLUSIÓN.....	36
6. ANEXOS.....	38
7. BIBLIOGRAFÍA.....	55

INDICE DE FIGURAS

1. Diagrama de enfoque poblacional del trabajo.....	13
2. Diagrama de integración conceptual.....	19
3. PRISMA flow chart.....	24

INDICE DE ANEXOS

6.1 Recomendaciones Guía Práctica Clínica Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2, MINSAL.....	38
6.2 Tabla fármacos 2º línea de tratamiento presentes en Chile.....	39
6.3 Estrategia de búsqueda.....	40
6.4 Tabla descriptiva estudios utilizados.....	41
6.5 Tabla efectos adversos reportados.....	52
6.6 Cronograma de Implementación.....	53
6.7 Autorización comité de ética.....	54

Resumen

Introducción: La Diabetes es una enfermedad crónica no transmisible que afecta a un gran porcentaje de la población mundial, lo que la convierte en un problema de salud pública. Esta se caracteriza por una baja producción de insulina por parte del páncreas, o bien, cuando el organismo es incapaz de utilizar eficazmente la insulina que produce. En Chile según la última encuesta nacional de salud de los años 2016-2017(ENS), la prevalencia de la enfermedad es de un 12.3%. Los usuarios Diabéticos del sistema público de salud se controlan, en su gran mayoría, en la atención primaria de salud (APS). En este estudio se presentan los resultados de una revisión de la literatura sobre cuales son los fármacos más utilizados como segunda línea de tratamiento farmacológico contra la diabetes mellitus tipo 2. Su objetivo es entregar información relevante a los tomadores de decisiones en temas de cobertura en salud.

Preguntas / Objetivos de la investigación:

Preguntas:

- a) ¿Siguen siendo las sulfonilureas la mejor opción costo-efectiva como segunda línea de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en Chile?
- b) ¿Existe evidencia para cambiar a las sulfonilureas como fármacos de elección en la segunda línea de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en Chile?

Objetivos:

- a) Obtener información robusta sobre la eficacia de los fármacos hipoglicemiantes orales utilizados como segunda línea de tratamiento en diferentes outcomes para poder compararlos con las sulfonilureas en base a una revisión de la literatura.
- b) Generar recomendaciones en base a evidencia científica de calidad, sobre qué fármacos son más indicados como segunda línea de tratamiento en base a los resultados del estudio.
- c) Generar una discusión sobre como la elección de compra por parte del estado de ciertos fármacos puede expandir las brechas en salud, perpetuando las desigualdades e inequidades que en salud se generan en este ámbito.

Método: El método de esta investigación consistirá en una revisión sistemática de la literatura.

Resultados esperados: Se espera obtener información relevante sobre diferentes hipoglicemiantes orales que presentan una mayor eficacia en los distintos outcomes medidos en comparación a las sulfonilureas para ser adicionados a la metformina como segunda línea de tratamiento farmacológico.

Discusión y conclusiones: La evidencia científica no es concluyente sobre cuál medicamento es el más adecuado para acompañar a la metformina cuando la monoterapia falla en pacientes con DM2. Existen múltiples estudios que han intentado dilucidar una respuesta a esta interrogante, no obteniendo resultados positivos ya que dicha respuesta va más allá de una problemática de farmacología, existen otros factores que entran en juego, como temas culturales, económicos, el lobby generado por las empresas farmacéuticas, entre otras, que no permiten entregar una única respuesta correcta. Como conclusión, se debe trabajar desde el contexto en que está inmersa la investigación, para poder obtener resultados que sean posibles de aplicar en el caso necesitado. Se espera que este estudio contribuya a disminuir las desigualdades e inequidades que en salud se generan por temas de cobertura en salud.

1. INTRODUCCIÓN

Existen múltiples familias de fármacos utilizados como segunda línea de tratamiento contra la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) que son utilizados cuando la monoterapia con metformina falla en su objetivo de controlar la enfermedad, como lo son las sulfonilureas, inhibidores DPP-4, inhibidores SGLT-2, GLP-1, glinidas, tiazolininedionas, etc. Sin embargo, aún no se ha podido categorizar con exactitud, cual es el mejor fármaco en términos de eficacia y seguridad que acompañe a la metformina cuando la monoterapia de esta falla. Diversos autores han intentado responder esta interrogante, pero como son múltiples los requerimientos en este tipo de fármacos, la respuesta depende mucho del contexto donde se requiera aplicar el razonamiento. Mearns et al el año 2015, realizó un revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis de comparaciones indirectas (Network meta-analysis) de múltiples fármacos de segunda línea de tratamiento. Dentro de sus conclusiones refiere que todos los fármacos de las diferentes familias disminuyen la hemoglobina glicosilada (HbA1c), principal resultado esperado, pero presentan diferencias en los demás outcomes medidos (cambios en peso, presión arterial sistólica y efectos adversos). Por lo tanto, en la elección de un fármaco como segunda línea de tratamiento no solo se debe observar la disminución en la HbA1c, sino también en como se comportan el resto de los resultados medidos (1).

Resultados similares en términos de eficacia obtuvo McIntosh et al el año 2011 en su revisión sistemática y Network Meta-Análisis (NMA) sobre fármacos de segunda línea de tratamiento. También menciona que el uso óptimo de los tratamientos para la DM2 es de suma importancia para la sostenibilidad de los sistemas de salud, dada la creciente prevalencia mundial de esta enfermedad, e indica que la costo-efectividad de las nuevas drogas requiere mayor investigación ya que los beneficios percibidos por fármacos de mayor costo no aventajan necesariamente a las terapias previas (2).

Queda en evidencia que la decisión por parte de los tomadores de decisiones debe ser fundamentada no solo bajo la eficacia y seguridad de los fármacos, si no que debe realizarse una minuciosa investigación y debate sobre la costo-efectividad de aquellos fármacos que van a ser comprados por parte del estado. Si miramos el caso de Chile,

en el sector público la segunda línea de tratamiento contra la DM2 esta definida casi en su totalidad por la familia de las sulfonilureas. Está ampliamente descrita la efectividad de las sulfonilureas en la disminución de la HbA1c, así como también, su mayor tasa de episodios de hipoglicemia en comparación a otras familias de fármacos (1, 2, 3). Este evento adverso es de gran importancia ya que afecta considerablemente la calidad de vida de las personas. Por otra parte, los usuarios de la APS, en su mayoría de estrato socioeconómico bajo, difícilmente pueden acceder a otro medicamento con menores efectos adversos debido a su alto costo económico.

Los objetivos de este estudio fueron describir los principales resultados encontrados de los diferentes fármacos utilizados como segunda línea de tratamiento en base a estudios clínicos randomizados, y generar recomendaciones para los tomadores de decisiones en Chile sobre la existencia de mejores alternativas costo-efectivas que puedan reemplazar a las sulfonilureas. Esto se realizó a través de una revisión de la literatura reciente sobre el tema. Cabe mencionar que este informe constituye solo una pequeña parte de la literatura del desarrollo final del trabajo que es parte de un proyecto FONDECYT dentro del cual además de la revisión sistemática se realizará un NMA para realizar una publicación científica.

Este informe se ha redactado de manera secuencial, presentando una introducción del problema abordado, su consecuente hipótesis y objetivos derivados de el, la metodología utilizada para responder las preguntas de investigación, la exposición de los resultados del estudio, una discusión sobre el problema de salud pública abordado y una conclusión final sobre el tema investigado.

1.1. Justificación del problema de salud pública

En el mundo contemporáneo, las enfermedades crónicas no transmisibles como las enfermedades: oncológicas, cardiovasculares, respiratorias y la diabetes se consideran hoy una epidemia a nivel global. Son múltiples los esfuerzos que realizan los países en conjunto con la OMS para combatir este tipo de enfermedades. No solo son importantes de tratar y prevenir por el gran porcentaje de muertes asociadas a estas enfermedades sino también por las discapacidades asociadas a ellas y la disminución en la calidad de vida que generan. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, se generan continuamente avances en términos de tratamiento farmacológico. Cada año, a pesar de que se observan nuevos medicamentos que prometen controlar la enfermedad, con menor riesgo de efectos adversos, faltan estudios con el objetivo de comparar estos fármacos entre ellos para definir cuales son los más indicados para acompañar a la metformina cuando esta se hace insuficiente en el objetivo de controlar la glicemia. Son necesarios estudios de costo-efectividad que puedan ayudar a los tomadores de decisiones sobre la conveniencia de invertir en fármacos de mayor valor pero que, puedan generar a largo plazo mayores beneficios en términos de calidad de vida en comparación con fármacos de menor valor como lo son las sulfonilureas, pero que pueden generar problemas de salud mayores que impacten en la calidad de vida de las personas.

Esto es importante ya que, en el caso de Chile, la mayor parte de los usuarios de bajos recursos del sector público de salud, que presentan Diabetes Mellitus tipo 2 a los que se les receta fármacos de la familia de las sulfonilureas, sufren de episodios de hipoglicemia. Ellos no pueden optar a otros tipos de fármacos que no sean los provistos por el estado, a menos que incurran en gastos excesivos. Esto genera una mayor inequidad en salud por lo que es de suma importancia realizar investigaciones al respecto para definir si, efectivamente, las sulfonilureas siguen siendo la familia de fármacos de elección para la segunda línea de tratamiento. La protección económica es fundamental para poder reducir las inequidades en salud asociadas a costos de medicamentos, esto para evitar que las personas incurran en catástrofes financieras debidas a las enfermedades.

Enfoque poblacional de la propuesta

Esta investigación es parte de un proyecto FONDECYT que busca reducir las desigualdades e inequidades que en salud se generan en temas de cobertura en salud. También se espera que sus resultados contribuyan a mejorar la salud de la población aquejada por la Diabetes Mellitus tipo 2. Esto se traduciría en mejores políticas públicas entorno a la compra de medicamentos por parte del estado, de los cuales se benefician los usuarios de centros de atención primaria de salud ya que es allí donde se controlan los usuarios que padecen Diabetes Mellitus tipo 2 del sistema público. A continuación, se muestra un diagrama que busca identificar el posible impacto a nivel poblacional de los resultados de la investigación.

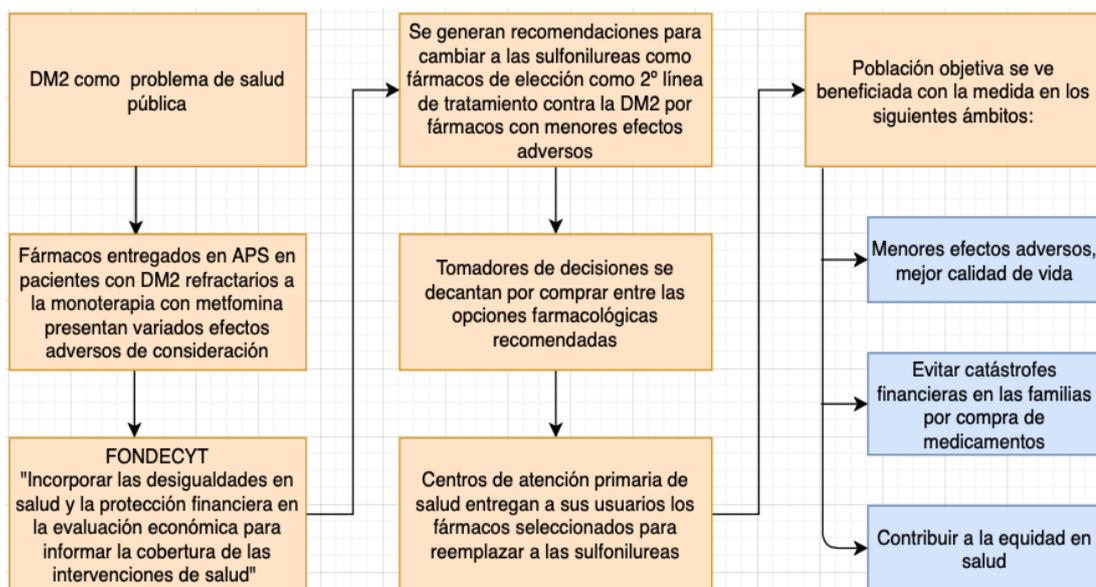


Figura 1: Diagrama de enfoque poblacional de la investigación

Fuente: Elaboración propia

Contexto

En Chile actualmente se cuenta con la guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 de los años 2016-2017, que tuvo como objetivo entregar recomendaciones elaboradas de acuerdo al sistema GRADE, para apoyar a los equipos de salud en la toma de decisiones clínicas respecto del tratamiento farmacológico en paciente adultos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 basados en la mejor evidencia científica disponible en dicho momento y en el consenso de expertos. En ella se describen la primera, segunda y tercera líneas terapéuticas con sus respectivas recomendaciones. En el anexo 6.1 se entregan las recomendaciones generadas por la guía.

En la literatura no se ha logrado definir con claridad cuales son los fármacos mas indicados para acompañar a la metformina como segunda línea de tratamiento. No existen recomendaciones con un alto nivel de evidencia según el método GRADE en la literatura, ya sea por la calidad de los estudios primarios o por un bajo número de estudios realizados. Un factor importante es la alta heterogeneidad entre los estudios primarios en sus criterios de inclusión, formas de medición de outcomes, alto riesgo de sesgos, entre otros factores.

Este estudio es parte del proyecto FONDECYT titulado “Incorporating health inequalities and financial protection in economic evaluation to inform coverage of healthcare interventions”, del cual el Dr. Manuel Espinoza es el investigador principal. Aquí se enmarca esta revisión sistemática de la literatura para que, junto con un análisis estadístico, permita comparar múltiples fármacos entre ellos, como un primer paso para entregar información relevante a los tomadores de decisiones, para decidir de manera informada que fármacos comprar por parte del estado, en específico para los fármacos considerados en la segunda línea de tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. El desarrollo de este informe presenta una parte acotada de la revisión sistemática de la literatura sin la parte estadística.

Se trabajará a distancia en modalidad teletrabajo con un equipo multidisciplinario, parte del área ETESA UC, en el cual cada persona tiene un rol definido en el FONDECYT. Es importante señalar que el trabajo de la investigación FONDECYT se

espera presentar como artículo científico con la posterior indexación en una revista de alto impacto.

1.2. Marco Teórico

La diabetes es una enfermedad crónica no transmisible que afecta a un gran porcentaje de la población mundial. Esta se puede caracterizar por una baja producción de insulina por parte del páncreas o cuando el organismo es incapaz de utilizar eficazmente la insulina que produce (4). Esta enfermedad trae como consecuencia daño a nivel microangiopático (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macro vascular (enfermedad isquémica del corazón, ataque cerebral y enfermedad vascular periférica) (5).

La diabetes se puede clasificar en distintos tipos (6):

- Diabetes Tipo 1: Ocurre una destrucción de Células Beta, ligada a deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2: Defecto progresivo en la secreción de insulina sobre una base de resistencia a la insulina.
- Diabetes Gestacional.
- Otras causas por ejemplo: MODY, enfermedades del páncreas como fibrosis quística, inducida por drogas, entre otras.

Según datos de la OMS la prevalencia mundial de diabetes pasó de ser 4,7% en 1980 a 8,5% en 2014. Así mismo, el incremento de la mortalidad prematura por diabetes aumentó en un 5% entre los años 2000 a 2016 (4). Sin duda, la diabetes, y más particularmente la diabetes tipo 2, es un gran problema de salud pública a nivel mundial del cual los registros muestran que está lejos de ser controlada (7). En los países de altos ingresos se ha visto como la tasa de mortalidad prematura a causa de la diabetes ha ido descendiendo en periodos para luego volver a subir, mientras que los países de medianos y bajos ingresos esta ha ido incrementando constantemente en los últimos años (4). Actualmente más 387 millones de personas presentan diabetes en el

mundo, y se estima que para el año 2035 habrá un aumento del 55% en la prevalencia mundial, la cual llegará a alcanzar más de 592 millones de personas (8).

En Chile, en la última encuesta nacional de salud (ENS) 2016-2017, se puede evidenciar un aumento de la prevalencia de diabetes mellitus desde la última encuesta de los años 2009-2010 donde se estimó en un 9% de la población, mientras que en la encuesta de los años 2016-2017 fue de un 12,3%, es decir un incremento de más de 3 puntos porcentuales (9).

Según datos de la ENS 2009-2010 sobre el 85% de las personas que tiene diabetes mellitus lo sabe, pero solo un 34% de los afectados logra cifras de control de la hemoglobina glicosilada menores a 7% (10). La diabetes no controlada se asocia con una reducción en la expectativa de vida, aumento del riesgo de complicaciones y de eventos mórbidos relacionados con éstas, disminución en la calidad de vida y, finalmente, aumentos en los costos asociados en salud (5).

Para prevenir la aparición de la diabetes tipo 2 o retrasar su aparición se recomienda una dieta saludable, realizar actividad física de forma regular, mantener el peso corporal normal y evitar el consumo del tabaco (4). Cuando la enfermedad ya se estableció y no es posible controlarla solo con una dieta saludable y ejercicio, es cuando se indica un tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico

Se pueden distinguir distintos tipos de familias de fármacos para tratar la diabetes mellitus dependiendo de su tipo de acción específica como lo son las biguanidas, sulfonilureas, inhibidores DPP-4, análogos de GLP-1, inhibidores SGLT-2, tiazolidinedionas, glinidas entre otras. El fármaco de elección en la primera línea de tratamiento contra la diabetes mellitus es la metformina, fármaco proveniente de la familia de las biguanidas, utilizado por su efectividad en bajar la glicemia, su baja incidencia en efectos secundarios, bajo riesgo de hipoglicemia, una reducción en el peso en pacientes con sobrepeso y reducción del riesgo cardiovascular (11).

Cuando la monoterapia con metformina falla en su objetivo de controlar los niveles de hiperglicemia indicados, es necesario pasar a una segunda línea de tratamiento, donde se incorpora otro fármaco adicional al uso de metformina. En la literatura no se ha logrado definir con exactitud cuál es la familia de fármacos más indicada para acompañar a la metformina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.

En el caso de Chile, el fármaco que usualmente se prescribe en el sector público es la glibenclamida proveniente de la familia de las sulfonilureas, por su efectividad en bajar la glicemia y de bajar de peso, así como también por su bajo costo en comparación con las alternativas (10). La glibenclamida presenta un efecto adverso importante, que son los episodios de hipoglicemia, esto genera un peligro adicional en pacientes frágiles con mayor riesgo de sufrir esta consecuencia descrita por esta familia de fármacos.

La guía de práctica clínica del ministerio de salud (MINSAL) para el tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 de los años 2016-2017, busco definir los fármacos a elegir en la primera, segunda y tercera línea de tratamiento. Para la segunda línea de tratamiento, la conclusión fue que, debido al alto costo de los medicamentos comparados con la glibenclamida, la glibenclamida sigue siendo la opción elegida como fármaco de elección de segunda línea. Excepcionalmente en casos que fuese riesgoso el uso de este fármaco, como por ejemplo, en pacientes con condiciones cardíacas pre-isquémicas, se debería indicar un fármaco proveniente de las familias: inhibidores DPP-4, análogos de GLP-1 o inhibidores SGLT-2 (10). Es importante señalar que la mayoría de las recomendaciones de la guía clínica presentan una calidad de la evidencia baja según el método GRADE.

La guía de práctica clínica del ministerio de salud (MINSAL) para el tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 de los años 2016-2017, se compone de una revisión extensa de literatura asociada a fármacos para tratar la diabetes mellitus. Ella utiliza guías clínicas de diferentes países, estudios observacionales, ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas con meta-análisis o network meta-análisis, para basar sus recomendaciones.

En la actual guía clínica, las recomendaciones por lo general están acompañadas de una baja calidad de la evidencia encontrada, lo que hace necesario contar con estudios realizados y ajustados al contexto chileno, esto requiere del mas alto nivel de evidencia disponible. Estas son las revisiones sistemáticas definidas como resúmenes claros y estructurados de la información disponible orientada a responder una pregunta clínica específica (12). Cuentan con un estricto protocolo de elaboración, el cual disminuye al máximo el riesgo de sesgo, lo que permite tomar decisiones clínicas informadas basadas en la mejor evidencia disponible (13).

El análisis estadístico que nos permite realizar múltiples comparaciones entre 2 o más intervenciones, en este caso de fármacos, con el fin de realizar un ranking de ellos, es el network meta-análisis o meta-análisis con comparaciones múltiples (14). Esta técnica permite sintetizar la evidencia procedente de estudios disponibles sobre un tema de interés o pregunta de investigación concreta en el marco de una revisión sistemática previa (15).

Otra opción de abordaje al problema planteado podría ser desde un área más cualitativa y/o mixta (cuantitativa y cualitativa), en la cual los usuarios que se encuentran en la población objetivo del estudio pudiesen compartir su experiencia con los distintos tipos de fármacos que consumen. Este abordaje le daría una visión más inclusiva y transparente al estudio, dando voz a uno de los actores claves en la investigación.

Se presenta un diagrama conceptual-operativo como un diagrama de flujo, que define de manera general el abordaje a la problemática señalada en base al proyecto final FONDECYT.

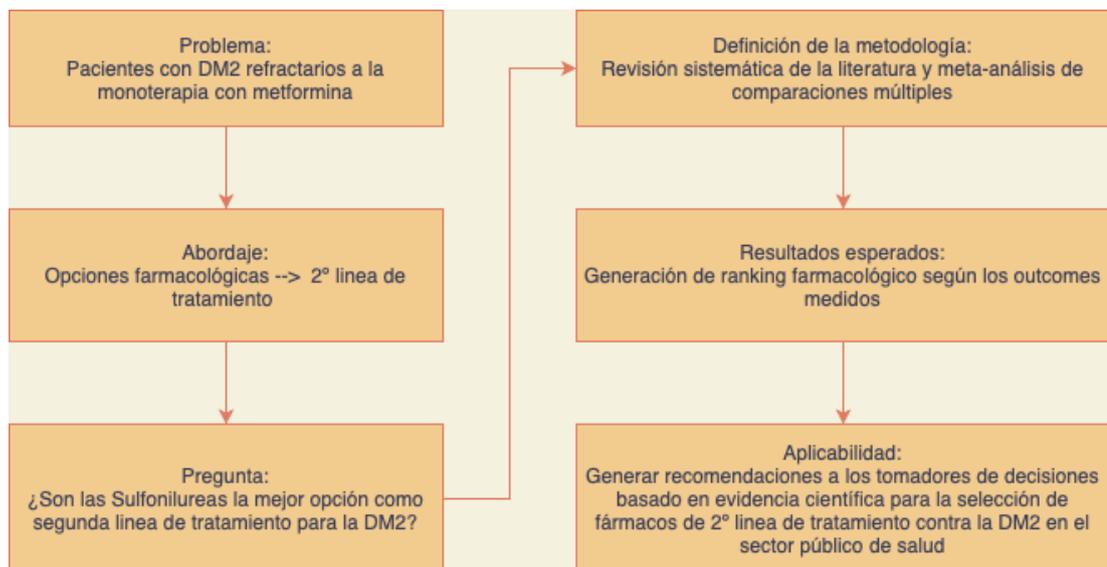


Figura 2: Diagrama de integración conceptual.

Elaboración propia.

Aplicabilidad

Se han realizado previamente múltiples estudios de comparaciones directas e indirectas de fármacos hipoglicemiantes orales como segunda línea de tratamiento. Uno de los estudios más completos es el de Mearns et al el año 2015 (1). Ellos también estudiaron la segunda línea de tratamiento en pacientes con DM2 refractarios a la monoterapia con metformina a través de un network meta-análisis. Incorporaron 62 ensayos clínicos aleatorizados en el modelo de comparaciones indirectas y concluyeron que, agregar un segundo fármaco hipoglicemiante oral adicionado a la metformina se asocia con variados efectos en términos de HbA1c, peso, presión sistólica, episodios de hipoglicemia e infecciones del tracto urinario y genital que son algunos de los outcomes que se analizaron en este estudio.

Las conclusiones de la investigación fueron muy amplias, no entregando recomendaciones específicas sobre qué fármacos son los más adecuados para adicionar a la metformina como segunda línea de tratamiento. Otro limitación del estudio de

Mearns fue la alta heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos. Los autores Barnett et al (16) y Goring et al (17), el año 2014, realizaron revisiones sistemáticas y network meta-análisis utilizando como comparador a Dapagliflozina + Metformina. Ambos concluyeron que la Dapagliflozina adicionada a la Metformina produce efectos de tratamiento similares después de un año en los outcomes medidos, siendo sólo superior en la baja de peso. Estos estudios también nos acercan un poco más a responder nuestra pregunta de investigación ya que entregan información específica sobre una familia de fármacos utilizado como segunda línea de tratamiento farmacológico contra la DM2, pero los enfoques y metodologías que utilizan son distintos.

Se espera que este trabajo contribuya con el desarrollo del proyecto FONDECYT de iniciación titulado “Incorporating health inequalities and financial protection in economic evaluation to inform coverage of healthcare interventions” que como su nombre explícita, busca incorporar las inequidades en salud y la protección financiera en el proceso de la evaluación de las coberturas en salud, el que servirá para generar recomendaciones a los tomadores de decisiones a la hora de definir qué medicamentos comprar como segunda línea de tratamiento para el sector público de salud.

Otro aspecto importante del desarrollo de este proyecto es que busca demostrar la importancia de un ente autónomo como es la Evaluación de Tecnologías en Salud (ETESA), para el desarrollo de políticas de compra de tecnologías sanitarias informadas en salud.

1.3. Preguntas de investigación

1. ¿Siguen siendo las sulfonilureas las mejores opciones costo-efectivas como segunda línea de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en Chile?
2. ¿Existe evidencia para cambiar a las sulfonilureas como fármacos de elección en la segunda línea de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en Chile?

1.4. Hipótesis

Existen actualmente mejores alternativas farmacológicas costo-efectivas que las sulfonilureas como segunda línea de tratamiento para la Diabetes Mellitus Tipo 2 en pacientes refractarios a la monoterapia con Metformina en Chile.

1.5 Objetivos

1. Describir la eficacia de los fármacos hipoglicemiantes orales utilizados como segunda línea de tratamiento en diferentes outcomes para poder compararlos con las sulfonilureas en base a una revisión sistemática de la literatura.
2. Generar recomendaciones en base a evidencia científica de calidad, sobre qué fármacos son más indicados como segunda línea de tratamiento en base a los resultados del estudio.
3. Generar una discusión sobre como la elección de compra por parte del estado de ciertos fármacos puede expandir las brechas en salud, perpetuando las desigualdades e inequidades que en salud se generan en este ámbito.

2. MATERIALES Y METODOLOGÍA

2.1. Diseño del Estudio

Se realizó una revisión de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados en fase 3 en base a las recomendaciones del manual Cochrane de revisiones sistemáticas de la literatura.

2.2. Criterios de selección

- Criterios de inclusión:
 - Ensayos clínicos controlados aleatorizados evaluando la efectividad medida en outcomes primarios y secundarios de fármacos hipoglicemiantes orales adicionados a la metformina en pacientes mayores de 18 años con DM2 refractarios a la monoterapia con metformina.

- Criterios de exclusión:
 - Estudios no aleatorizados que no presenten un diseño pre especificado adecuadamente en su metodología.
 - Estudios observacionales
 - Revisiones narrativas
 - Reporte de casos
 - Opinión de expertos

Tipo de participantes

- Pacientes mayores de 18 años con DM2 refractarios a la monoterapia con metformina.

Tipos de intervenciones

- Adición de diferentes familias de fármacos hipoglicemiantes orales al uso de metformina como segunda línea de tratamiento.

Tipo de comparador:

- Metformina + Anti hipoglicemiante oral (AHO)

Tipos de resultados:

Outcomes primarios:

- Cambios en la HbA1c

Outcomes secundarios:

- Cambios en peso
- Cambios en presión sistólica
- Episodios de eventos adversos (episodios de hipoglicemia, infecciones del tracto genital y urinario, eventos cardiovasculares)

2.3. Estrategia de búsqueda

Para identificar los estudios primarios publicados, se utilizó el método descrito en Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0., en las siguientes bases de datos MEDLINE (2010 a la fecha), EMBASE (2010 a la fecha) y COCHRANE LIBRARY (2010 a la fecha). La estrategia de búsqueda se puede encontrar en el anexo 6.3.

2.4. Selección de los estudios

Se presenta un diagrama de flujo tipo, según la recomendación de la declaración PRISMA (18), para ilustrar los resultados de la selección de estudios para esta revisión.

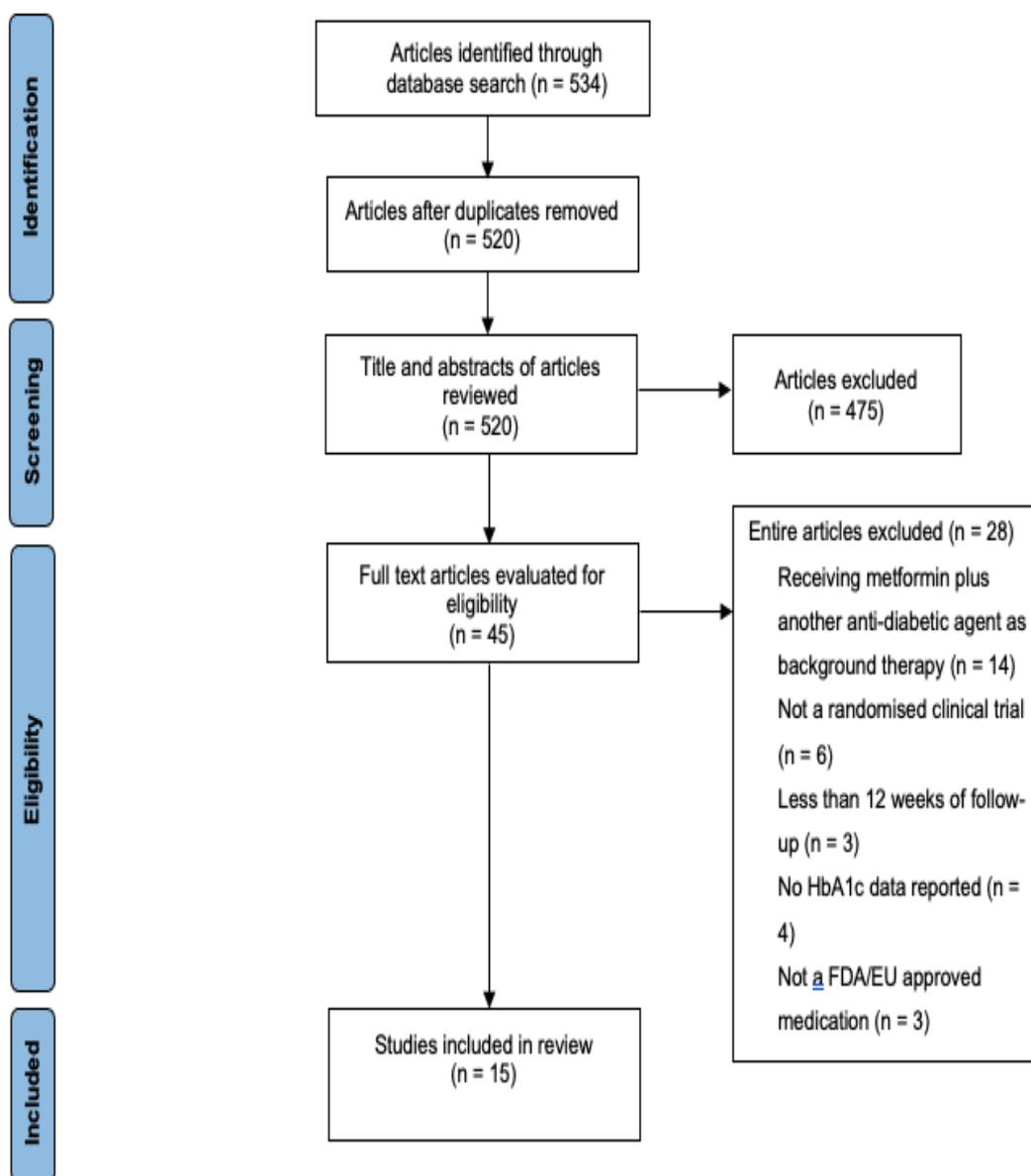


Figura 3: Diagrama de flujo PRISMA del proceso de identificación de artículos seleccionados.

2.5. Análisis de la evidencia

En el anexo 6.4 se incluye una tabla con la información sobre las características del diseño del estudio, como número de pacientes incluidos, número de grupos de intervención y control, intervención de interés, intervención control y cointervención; información sobre la definición de outcomes y sus resultados.

Herramientas para evaluar riesgo de sesgo:

Para los ensayos clínicos, se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (19). Todos los dominios de esta herramienta fueron aplicados (generación de la secuencia, ocultamiento de la secuencia, cegamiento de los participantes, personal, reporte incompleto de datos, reporte selectivo de datos y otras fuentes de sesgo) y se siguieron las instrucciones del Manual Cochrane para la evaluación de cada dominio.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Se calificará la certeza de la evidencia para cada estudio incluido usando el sistema GRADE. Se utilizarán los cinco criterios de este enfoque: limitaciones en el estudio, diseño de los estudios que contribuyen al resultado, inconsistencia en los resultados, imprecisión y sesgo de publicación (21).

2.6. Cronograma de Implementación :

En el anexo 6.5 se encuentra el desarrollo de carta Gantt con fechas referenciales.

2.7. Aspectos éticos y legales

Este proyecto al ser una revisión bibliográfica de la literatura, no requirió evaluación por parte del comité de ética de la UC ya que “no se investigará con personas, datos personales y/o sensibles, ni participarán en él seres vivos o se utilizará materiales, tangibles o intangibles, especialmente protegidos en la investigación científica. El (los) responsable(s) declara(n) también que en el proyecto identificado no se consideran actividades de riesgo o agentes que puedan poner en riesgo a los sujetos que participan, realizan, y/o intervienen en la investigación, así como al medio ambiente”, como

menciona parte del documento de recepción por parte de la unidad de evaluación ética de la universidad. El documento se adjunta en el anexo 6.6.

2.8. Costos del estudio

Este estudio se enmarca en un proyecto FONDECYT de iniciación el cual cuenta con financiación por los 3 años que dura el proyecto. Como alumno tesista e investigador responsable del estudio, existe un incentivo al tesista de \$1.000.000 de pesos chilenos por el desarrollo del trabajo.

2.10. Plan de vinculación con el medio

Esta investigación que es parte de un proyecto FONDECYT de iniciación, convoca a diferentes áreas de interés como lo son: el área académica por parte de la Pontificia Universidad Católica de Chile, la gubernamental a través del proyecto FONDECYT asociado a salud, y la social y cultural de la sociedad ya que a través de estos últimos es donde se espera que los resultados de la investigación beneficie a la población objetivo. Se espera que estos lazos que hay entre las distintas partes se vean fortalecidos a través de este proyecto, acercando a las partes a la realidad nacional que viven las personas que padecen DM2 refractarios a la metformina, como también reflexionando sobre cómo las desigualdades e inequidades afectan la salud de las poblaciones de riesgo.

2.11. Estrategia de comunicación / diseminación

La comunicación de los avances y resultados de esta investigación se reportarán directamente a la comisión FONDECYT a medida que se vayan cumpliendo los plazos establecidos. Se espera que una vez finalizado el proyecto completo, se entregue la documentación oficial de los resultados a los tomadores de decisiones.

3. RESULTADOS

3.1. Características de los estudios seleccionados

Todos los estudios incluidos en esta revisión son estudios clínicos randomizados (N=17), fueron realizados en diversos países de América, Europa, Asia y Oceanía. El 40% (6/15) de los estudios informaron cuales fueron estos países (24, 29, 31, 35, 36). Los participantes de todos los estudios eran mayores de 18 años y tenían un diagnóstico de DM2 en terapia inestable con metformina sin adición de un segundo hipoglicemiante oral. De los tipos de fármacos incluidos en cada estudio, el 87% (13/15) incluyeron 2 familias de AHO adicionados a la metformina (23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36), el 13% (2/15) incluyeron 3 familias de AHO adicionados a la metformina (22, 24).

Un 80% (12/15) de ellos estudió la eficacia y seguridad de fármacos DPP-4 adicionados a la metformina, y de las Sulfonilureas adicionadas a la metformina (22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35). Un 27% (4/15) estudió fármacos pertenecientes a la familia de los SGLT-2 adicionados a la metformina (25, 27, 31, 36), 33% (5/15) investigó sobre la familia de los GLP-1 adicionados a la metformina (22, 24, 33, 34, 35) y un 7% (1/15) sobre fármacos derivados de las Tiazolinedionas adicionadas a metformina (24).

De los diferentes estudios, el 40% (6/15) reportó resultados a las 104 semanas (22, 26, 29, 32, 34, 36), el 33% (5/15) los reportó a las 52 semanas (25, 28, 30, 31, 33), un 13% (2/15) los reportó a las 26 semanas (24, 35), un 7% (1/15) a las 30 semanas (23). Finalmente, otro 7% (1/15) los reportó a las 208 semanas (27). El tamaño promedio de la cantidad de paciente incluidos en los estudios fue de 1315 pacientes, variando entre 514 pacientes (24) el mínimo, con un máximo de 3118 pacientes (32).

Los resultados primarios reportados en todos los estudios fue el cambio en la Hb1Ac. Dentro de los resultados secundarios, el 93% (14/15) de los estudios reportaron el cambio en el peso corporal (22, 23, 23, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36), un

33% (5/15) reportaron cambios en la presión sistólica (SBP) (25, 27, 31, 35, 36) y todos los estudios reportaron los episodios de hipoglicemia sintomáticos.

3.2. Características de las intervenciones

Las características de las intervenciones realizadas en los estudios se encuentra en la tabla de vaciamiento de los estudios seleccionados, entregada en el anexo 6.2. En ella se presenta el detalle de los fármacos específicos utilizados y sus dosis.

3.3. Efectividad de las intervenciones

3.3.1. Disminución HbA1c

El resultado primario utilizado por todos los estudios fue el cambio en la HbA1c. La variación metabólica fue diferente en los estudios y en los diversos fármacos, pero siempre fue mayor que en comparación a placebo adicionado a metformina. Múltiples autores reportaron que fármacos de la familia de los GLP-1 presentaron mayores disminuciones en la hemoglobina glicosilada adicionados a metformina en comparación con fármacos DPP-4, Sulfonilureas, Tiazolidinedionas y placebo cada uno adicionados a metformina (22, 24, 33, 35). Solo un autor reportó valores similares en la disminución de la HbA1c de fármacos GLP-1 (Liraglutida) en comparación a una Sulfonilurea (Glimepirida) (34).

En la comparación de la eficacia entre fármacos DPP-4 y Sulfonilureas no se reportaron diferencias significativas en la disminución de la HbA1c (23, 26, 28, 29, 30, 32). Dos autores reportaron una diferencia significativa mayor de los SGLT-2 en la reducción de la HbA1c versus las Sulfonilureas (25, 27), en cambio, otros dos autores indicaron que no encontraron diferencias significativas entre estas familias de fármacos (31, 36).

3.3.2. Cambios en peso corporal

Se reportaron diferencias significativas en la disminución del peso corporal entre las diferentes familias de fármacos. Algunos autores reportaron que los GLP-1 presentaban una diferencia significativa en la reducción del peso corporal en comparación a los DPP-4, Sulfonilureas y placebo (22, 24, 33, 35). Para los DPP-4, se reportó una disminución significativa en la reducción del peso corporal en comparación a las Sulfonilureas, las cuales presentaron un aumento del peso corporal (23, 26, 28, 29, 30, 32). Los SGLT-2 también presentaron una disminución significativa en el peso corporal en comparación a las Sulfonilureas (24, 27, 31, 36). Todos los estudios reportaron que las Sulfonilureas adicionadas a la metformina generan un aumento de peso corporal.

3.3.3. Cambios en la presión sistólica

Cuatro estudios reportaron los efectos de los SGLT-2 sobre la presión sistólica. Esto consistió en una reducción significativa de la presión sistólica en comparación con las Sulfonilureas donde no se vio afectada la presión sistólica (24, 27, 31, 36). Por otra parte, Pratley et al no encontró diferencias significativas en la presión sistólica entre la Liraglutida (GLP-1) y la Sitagliptina (DPP-4) (35).

3.3.4. Eventos de hipoglicemia

Todos los estudios seleccionados reportaron un mayor porcentaje de eventos de hipoglicemia sintomáticos en los grupos de una Sulfonilurea adicionada a metformina en comparación con el resto de las familias de fármacos siendo la diferencia significativa en todos ellos (22-36). Se reportó también una mayor incidencia de episodios de hipoglicemia severa en las Sulfonilureas, siendo esta significativamente más baja que la incidencia de episodios de hipoglicemia sintomáticos no severos (23, 26, 27, 29, 31, 32). En todos los estudios se obtuvo que el evento adverso más común en el grupo de las Sulfonilureas, fueron los episodios de hipoglicemia.

3.3.5 Otros eventos adversos

Para la familia de fármacos GLP-1, los eventos adversos más reportados fueron los gastrointestinales como diarrea y náuseas, también la nasofaringitis (22, 24, 33, 34, 35). Algunos estudios reportaron náusea, diarrea y nasofaringitis también en los DPP-4 siendo estos los más comunes, pero con una menor incidencia en comparación a los GLP-1 (24, 28, 29, 30, 32, 35). Para los SGLT-2, los eventos adversos más comunes reportados fueron la infección del tracto urinario (UTI) y la infección del tracto genital (GTI) (25, 27, 31, 36), también se reportó una incidencia elevada de nasofaringitis (27).

4. DISCUSIÓN

4.1. Conflictos de interés en los estudios

Todos los estudios seleccionados en esta investigación presentaban algún grado de conflicto de interés. Los autores se encontraban o trabajando en una farmacéutica que financiaba el estudio, o se encontraban trabajando como académicos en universidades desde donde las farmacéuticas les entregaban financiamiento para estudiar distintos tipos de fármacos, como también algunos autores eran accionistas de las compañías farmacéuticas de las cuales estudiaban sus fármacos. Norris et al el año 2013 describió conflictos de interés en el desarrollo de guías de práctica clínica para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 donde un porcentaje promedio de 44% de los investigadores presentaba algún grado de financiamiento de la industria farmacéutica lo cual podría generar sesgos de investigación al momento de incluir ciertos medicamentos en las guías (37). Este tema es importante ya que las recomendaciones entregadas en las guías podrían presentar un grado de sesgo, lo que afectaría la transparencia del proceso.

Por otro lado, es sumamente difícil encontrar estudios clínicos randomizados relacionados a fármacos contra la diabetes mellitus tipo 2 donde no existan conflictos de interés, esto ya que este tipo de estudio requiere de un importante financiamiento ya que son en su mayoría estudios multicéntricos. Por ello la evidencia generada necesariamente estará ligada en cierto grado con algún conflicto de interés, lo cual se

hace necesario el mayor grado de transparencia al momento de declararlos, para ser tomados en cuenta a la hora de analizar los posibles sesgos que existan.

4.2. Segunda línea de tratamiento DM2

La elección entre las alternativas farmacológicas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 una vez que los cambios en los estilos de vida y la terapia con metformina fallan en su objetivo de controlar la glicemia, son variadas y no existe una regla general que pueda aplicarse a todos los pacientes. Cefalu et al el año 2014 describió las consideraciones de seguridad que deberían existir en el proceso de toma de decisiones para seleccionar un fármaco de la segunda línea de tratamiento para la DM2. En este consenso de expertos, se discutió como los clínicos debían personalizar la elección de un fármaco para la DM2 en base a su mecanismo de acción, eficacia y lo más importante, su seguridad (3). En el artículo se mencionan 6 familias de fármacos.

Por otra parte, se destaca que la elección de un agente específico no es tan importante como sí implementar una intervención temprana y avanzar rápidamente a la terapia combinada en caso de requerirse (3). Cuando todas las opciones farmacológicas son relativamente seguras, la elección terapéutica debe recaer de un proceso personalizado tomando en cuenta las circunstancias clínicas del paciente, su fenotipo, sus defectos fisiopatológicos, preferencias, habilidades y costos (3). Durante el consenso se discutió del rol preponderante que tienen las SU en los tratamientos farmacológicos para la DM2 debido a ser uno de los primeros agentes orales para la disminución de la glucosa y su bajo costo, y como esta familia presenta fármacos que conllevan a producir efectos adversos que han limitado su uso (3, 38, 39, 40).

4.3 Beneficios de cambio de fármacos en 2ª línea de tratamiento

En Chile, es usual que en el servicio público de salud se entregue glibenclamida como segunda línea de tratamiento adicionada a metformina, esto debido a su gran capacidad para disminuir la glicemia y su bajo costo, es lo que la hace atractiva a la hora de la compra de medicamentos por parte del estado, pero la glibenclamida presenta un efecto adverso de gravedad como lo son los episodios de hipoglicemia que pueden ser

de distinta magnitud (3, 41) lo que afecta directamente la calidad de vida de los pacientes que presentan DM2. También se ha referenciado que la glibenclamida puede interferir con precondiciones cardíacas isquémicas comparadas con otras SU modernas (3, 42), y que puede estar asociada con tasas de mortalidad más elevadas cuando se adiciona a la metformina (3, 43, 44).

Los resultados de esta revisión se alinean con lo dicho previamente en términos de episodios de hipoglicemia en todas sus formas llegando a concluir que son las SU la familia de fármacos que presenta mayor porcentaje de estos eventos adversos, las SU también presentan otro evento adverso que se repetía entre los estudios seleccionados que era el aumento de peso corporal. Se hace necesario entonces que los tomadores de decisiones de los fármacos a comprar por parte del estado le den una mayor preponderancia a la seguridad de los fármacos AHO y no solo evalúen la eficacia de los medicamentos y sus costos para determinar que medicamentos comprar, ya que los fármacos que presentan la capacidad de tener estos efectos adversos pueden disminuir la calidad de vida de las personas lo que puede llevar a que personas de estratos sociales bajos recurran a alternativas farmacológicas costeadas de su propio dinero lo que finalmente puede terminar con catástrofes financieras por gastos de bolsillo asociado a compra de medicamentos en grupos vulnerables.

4.4. Inequidades generadas por costo de medicamentos

Los usuarios del servicio público de salud en Chile por lo general provienen de estratos socioeconómicos medios-bajos, esto los ubica como grupos susceptibles a catástrofes financieras por costos asociados a medicamentos como pueden ser los usuarios que padecen DM2 que se atienden en algún establecimiento público de salud. Como se ha mencionado previamente los Centros de Salud Familiar (CESFAM) por lo general cuentan con una cantidad reducida de fármacos como segunda línea de tratamiento contra la DM2, en su mayoría Sulfonilureas como la glibenclamida, glimepirida, glipizida y glicazida, luego si un usuario con DM2 presenta concurrentes eventos adversos de hipoglicemia no puede optar a otro tipo de medicamento que no sea provisto por el centro de salud, a menos que incurra en un gasto de bolsillo.

Si pensamos que este tipo de usuario pertenece a un grupo vulnerable, podemos ver a simple vista como este tipo de situación contribuye a alargar la brecha de inequidad existente en la sociedad chilena lo que a la larga puede terminar en el empobrecimiento del usuario y su familia.

4.5. Tomadores de decisiones en Chile

En Chile existe un Formulario Nacional de Medicamentos (FNM) el cual permite a las instituciones de salud públicas (Hospitales, Servicios de salud) saber que medicamentos se encuentran disponibles para la compra a través de la Central Nacional de Abastecimiento (CENABAST), de forma de que si el fármaco pedido no se encuentra en el formulario, este no puede ser comprado. El Ministerio de Salud (MINSAL) a través del Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas y su división de Políticas Públicas Saludables el año 2010 crearon el Manual de Selección de Medicamentos (45) el cual contiene la metodología para la cual se incorporan nuevos medicamentos al FNM. El manual da cuenta del proceso investigativo que realizan los Comités de Farmacia y Terapéutica (CFT) para llevar a cabo su rol de selección de medicamentos para ingresar nuevos fármacos al FNM. La selección de medicamentos no solo obedece al nivel de eficacia y seguridad de los fármacos si no que se toman en cuenta también factores económicos que tienen gran influencia en la toma de decisiones, en el caso específico de este proyecto, la alternativa farmacéutica como segunda línea de tratamiento farmacológico contra la DM2 que cumple con la eficacia requerida, la seguridad en cierta medida y el bajo costo de los fármacos son los provenientes de la familia de las Sulfonilureas. En Chile la evidencia previa generada por la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento Farmacológico de la DM2 del año 2017 (10), mostro que el nivel de certeza en la evidencia es baja para generar recomendaciones para relevar a las Sulfonilureas como fármacos de elección de 2º línea de tratamiento, lo cual esta en concordancia con lo expuesto por Cefalu et al el año 2014 en el foro de expertos de la DM2, que la elección del fármaco de 2º línea obedece a múltiples criterios por lo que es altamente improbable que se pueda llegar a definir que una familia de fármacos es más recomendable que otra. No obstante, es valido preguntarse si el costo de incurrir en estos efectos adversos como los episodios de hipoglicemia y aumento de peso

generados por las Sulfonilureas no terminara siendo mayor que invertir en fármacos de un costo económico más elevado, ya que muchos de estos usuarios de la atención pública de salud, generan un mayor número de consultas a urgencia, presentan una disminución de la calidad de vida y en algunas ocasiones un aumento del gasto de bolsillo debido a estos efectos adversos.

4.6. Recomendaciones internacionales

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD) el año 2012 publicaron un artículo donde mencionan que el objetivo del tratamiento de la DM2 debe tener como centro al paciente, cuidando de respetar las necesidades, preferencias y valores individuales de cada uno de ellos, donde el paciente debe estar involucrado en las decisiones concernientes a su enfermedad. Si bien se concluye que la elección de un agente en específico no es más importante que la intervención temprana de la enfermedad, es importante el recurrir rápidamente a la terapia combinada cuando sea necesario (11).

5. CONCLUSIONES

La evidencia científica actual entrega ciertas recomendaciones en como se debe seleccionar fármacos como segunda línea de tratamiento farmacológico contra la DM2, siendo la más importante el tener un criterio multifactorial, con el paciente en el centro de las decisiones, sin embargo, cuando las opciones farmacológicas son reducidas este proceso se puede ver dificultado teniendo que ponderar las variables en distinta medida. En el sector público de salud en Chile, para la segunda línea de tratamiento farmacológico contra la DM2 es usual que se adicione una Sulfonilurea como fármaco de elección. Las Sulfonilureas presentan entre sus beneficios una alta efectividad en controlar la glicemia, fácil administración y un bajo costo, siendo muy atractivas a la hora de seleccionar medicamentos de segunda línea para la compra por parte del sector público, pero presentan efectos adversos de relevancia como lo son los episodios de hipoglicemia en sus diversos grados y un aumento en el peso corporal, estos efectos adversos contribuyen a disminuir la calidad de vida de las personas.

La Sulfonilurea más recetada en los Centros de Salud Familiar (CESFAM) es la glibenclamida, fármaco con amplia trayectoria en el manejo de la DM2, la cual presenta tasas de episodios de hipoglicemia más elevada que otras Sulfonilureas como la glimepirida, glipizida o glicazida, también se ha visto relacionada a mayores tasas de mortalidad cuando el paciente presenta condiciones cardíacas pre-isquémicas.

Existen alternativas a las Sulfonilureas de segunda línea de tratamiento farmacológico contra la DM2 como son los de las familias de agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), inhibidores de la dipeptil péptidas 4 (DPP-4) o las Tiazolidinedionas, todas las cuales presentan pros y contras en materia de eficacia y seguridad al igual que las Sulfonilureas exceptuando que estos fármacos más recientes presentan un mayor costo en comparación a las Sulfonilureas. Luego, el análisis de selección de los fármacos de segunda línea de tratamiento contra la DM2 puede tener un fuerte componente económico, el que quizás no está tomando en cuenta los costos asociados a los efectos adversos producidos por las Sulfonilureas, lo cual puede elevar el costo final de mantener a una persona controlada por parte del estado. Se hace necesario un análisis de costo-efectividad para ver si realmente las Sulfonilureas siguen siendo la mejor

opción costo-efectiva, pero agregando al análisis este componente económico indirecto que tienen los efectos adversos en el sistema público de salud. Es por esto que se espera que este proyecto parte del proyecto FONDECYT “Incorporating health inequalities and financial protection in economic evaluation to inform coverage of healthcare interventions” provea información valiosa a los tomadores de decisiones para generar posibles modificaciones en la segunda línea de tratamiento farmacológico para tratar la DM2. Como bien menciona el proyecto FONDECYT, esta problemática aborda temas importantes en materia de equidad en salud y protección financiera. Los usuarios que padecen DM2 que se atienden en el sector público de salud y que sufren de efectos adversos provenientes del consumo de alguna Sulfonilurea como la glibenclamida presentan 2 opciones, o siguen consumiendo algún tipo de Sulfonilurea dada por su centro de salud con la consecuente disminución en la calidad de vida o recurren a compra de medicamentos de forma privada lo cual a larga puede generar un empobrecimiento del grupo familiar, siendo ambas opciones factores promotores de la inequidad en salud, lo que hace que sea de especial interés el estudiar esta problemática de salud pública para determinar si pueden haber modificaciones en la selección de fármacos de segunda línea de tratamiento farmacológico contra la DM2 por parte de los tomadores de decisiones esto en pos de mejorar la calidad de vida de las personas, disminuir la inequidad en salud y resguardar la protección de los usuarios vulnerables del servicio público de salud.

6. ANEXOS

6.1 Recomendaciones Guía Práctica Clínica Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2, MINSAL.

RECOMENDACIONES DE GUÍA

RECOMENDACIONES	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
Se recomienda fijar la meta de tratamiento en personas adultas mayores frágiles con Diabetes Mellitus 2 en HbA1c <8%.	Consenso de expertos	Consenso
Se recomienda el uso de Inhibidores de DPP4 como tratamiento de primera línea comparado con Sulfonilureas en personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina.	Condicional	Baja
Se recomienda el uso de Gliclazida o Glimepirida comparado con Glibenclamida como tratamiento de primera línea en personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina.	Condicional	Baja
Se recomienda el uso de Inhibidores de DPP4 comparado con Inhibidores SGLT2 como tratamiento de primera línea en personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina.	Condicional	Muy baja
Se recomienda el uso de Inhibidores de DPP4 comparado con Análogos de GLP-1 como tratamiento de primera línea en personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina.	Condicional	Baja
Se recomienda el uso de la combinación de Metformina con Inhibidores de DPP4 comparado a Metformina con Sulfonilureas como tratamiento de segunda línea en personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia.	Condicional	Baja
Se recomienda el uso de la combinación de Metformina con Sulfonilureas comparado con la combinación de Metformina con Análogos GLP-1 como tratamiento de segunda línea en personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia. En pacientes con IMC >30 kg/m ² y con alto riesgo de hipoglicemias, evaluar combinación de Metformina con Análogos GLP-1.	Condicional	Baja
Se recomienda el uso de la combinación de Metformina con Inhibidores de SGLT2 comparado con la combinación de Metformina con Sulfonilureas en personas adultas con Diabetes Mellitus tipo 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia.	Condicional	Baja
Se recomienda iniciar tratamiento con insulina en las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Debut inestable: <ul style="list-style-type: none"> - Sintomático (poliuria, polidipsia, baja de peso) y glicemia >300 mg/dL o HbA1c >9%. • Durante la evolución de la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de inestabilidad (independiente de la fase de tratamiento o si está con uno o más fármacos): Sintomático (poliuria, polidipsia, baja de peso) y HbA1c >9% o glicemia >300 mg/dL. - Con dos exámenes de HbA1c en los últimos 6 meses que no cumple la meta individualizada a pesar del uso de 2 ó 3 hipoglucemiantes en dosis máxima tolerada. 	Consenso de expertos	Consenso
Se recomienda el uso de insulina NPH comparado con insulinas análogas. En caso de hipoglicemias nocturnas, pacientes de alto riesgo de hipoglicemia y problemas con el uso de jeringas al administrar la terapia, se recomienda el uso de insulinas análogas.	Condicional	Muy baja

6.2 Tabla fármacos 2° línea de tratamiento presentes en Chile

Familia	Fármaco
Sulfonilureas	Glibenclamida
	Glipizida
	Glicazida
	Glimepirida
Inhibidores DPP-4	Sitagliptina
	Vildagliptina
	Saxagliptina
	Linagliptina
Análogos GLP-1	Exenatida
	Dulaglutida
	Semaglutida
	Lixisenatida
Inhibidores SGLT-2	Dapagliflozina
	Canagliflozina
	Empagliflozina
Glinidas	Repaglinida
Tiazolidinedionas	Metformina/Pioglitazona

Elaboración propia.

6.3 Estrategia de búsqueda

Estrategia de búsqueda:
Eficacia directa e indirecta de tratamientos hipoglicemiantes orales en el manejo de pacientes con diabetes mellitus 2 refractarios a la monoterapia con metformina: Revisión de la literatura.
P: Personas mayores de 18 años con DM2 refractarios a la monoterapia con metformina
A: Hipoglicemiantes orales adicionados a metformina
C: Metformina+Sulfonilurea
O: Cambios en HbA1c, peso y SBP. Episodios de hipoglicemia.
-----o-----
Cobertura: 2010 en adelante
Fecha: 24 de agosto del 2021
#1 "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]
#2 Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Type II OR Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes OR Diabetes, Type 2
#3 #1 OR #2
#4 "Metformin"[Mesh]
#5 Metformin Hydrochloride OR HCl, Metformin OR Hydrochloride, Metformin OR Metformin HCl
#6 #4 OR #5
#7 "Glyburide"[Mesh]
#8 Glybenclamide OR Glibenclamide
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9

Elaboración propia.

6.4 Tabla de estudios seleccionados

Artículo	Tipo de estudio	País de estudio	Muestra	Variables de interes	Medición de la eficacia y seguridad	Características de la intervención	Resultados
Ahrens et al [22]	Estudio clínico randomizado.	28 países.	1012 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.	HbA1c, peso y fasting glucose plasma (FPG).	Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.	-Albiglutida 30-50 mg QW (n=302) -Sitagliptina 100mg (n=302) -Glimepirida 2-4 mg QD (n=307) -Placebo (n=101)	<p>Cuando se combinaba con metformina, la albiglutida produjo una reducción clínica y estadísticamente superior y mas sostenida de la HbA1c en la semana 104 en comparación con la sitagliptina, la glimepirida y el placebo. Se observaron resultados similares clínica y estadísticamente superiores en la medición de FPG. La albiglutida, sitagliptina y el placebo redujeron peso a la semana 104, mientras que los pacientes tratados con glimepirida ganaron peso.</p> <p>Eventos adversos más frecuentes Diarrea y nauseas, la tasa de eventos es similar entre grupos.</p>
Arechavaleta et al [23]	Estudio clínico randomizado.	No informa.	1035 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.	HbA1c, peso y fasting glucose plasma y episodios de hipoglicemia.	Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.	-Sitagliptina 100 mg daily (n = 516) -Glimepirida (n = 519)	<p>En pacientes con diabetes tipo 2 y control glicémico inadecuado en monoterapia con metformina, la adición de sitagliptina o glimepirida produjo una mejora similar en el control glicémico después de 30 semanas. En general, la sitagliptina se toleró bien. En comparación con el tratamiento con glimepirida, el tratamiento con sitagliptina se asoció con un menor riesgo de hipoglicemia y con pérdida de peso frente a aumento de peso por parte de la glimepirida.</p>

<p>Bergental et al [24]</p>	<p>Estudio clínico randomizado.</p>	<p>USA, India y México.</p>	<p>514 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.</p>	<p>HbA1c, peso y episodios de hipoglicemia.</p>	<p>Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.</p>	<p>-Exenatide 2mg semanal (n=170) -Sitagliptina 100mg diario (n=170) -Pioglitazona 45mg diario (n=172)</p>	<p>El tratamiento con exenatide una vez a la semana dio como resultado una reducción significativamente mayor de la HbA1c que la pioglitazona en la semana 4 o la sitagliptina en la semana 6; La significancia estadística se mantuvo durante todo el resto del estudio. Exenatide una vez a la semana resultó en una reducción significativamente mayor en el peso corporal que la pioglitazona en la semana 1 y la sitagliptina en la semana 4. En la semana 26, la pérdida de peso con exenatide fue significativamente mayor que con sitagliptina o pioglitazona. Después de 26 semanas de tratamiento, la reducción de la presión arterial sistólica fue significativamente mayor con exenatide una vez a la semana que con sitagliptina en todos los pacientes y en aquellos con presión arterial sistólica anormal, la diferencia entre exenatide y pioglitazona no fue significativa en ninguno de los grupos de pacientes. Para los pacientes que recibieron exenatide una vez a la semana y sitagliptina, los eventos adversos más comunes que surgieron durante el tratamiento fueron náuseas y diarrea, mientras que la infección del tracto respiratorio superior y el edema periférico fueron más comunes en aquellos que</p>
------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------	---	---	--	--	--

							recibieron pioglitazona.
Cefalu et al [25]	Estudio clínico randomizado.	19 países, no informados.	1450 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.	HbAc1 y eventos adversos.	Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.	-Glimepirida 6-8mg diarios (n=482) -Canaglifozina 100mg (n=483) -Canaglifozina 300mg (n=485)	La canaglifozina proporciona una mayor reducción de HbA1c que la glimepirida y es bien tolerada en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben metformina. Estos hallazgos apoyan el uso de canaglifozina como una opción de tratamiento viable para los pacientes que no logran un control glicémico suficiente con la terapia con metformina. 8% de los pacientes en el grupo de Glimepirida presentaron eventos adversos serios en comparación a 5% en los grupos de Canaglifozina de 100 y 300mg. En los grupos de Canaglifozina de 100 y 300mg se presentaron mayor número de infecciones del tracto urinario en comparación al grupo de Glimepirida.
Del Prato et al [26]	Estudio clínico randomizado.	No informado.	2639 personas con DM tipo 2 refractarios	HbAc1, peso y fasting glucose plasma y	Cambios desde estado basal y	-Alogliptina 12.5mg diario (n=880)	Para la variable de eficacia primaria, las reducciones de HbA1c fueron consistentemente mayores con ambas dosis de alogliptina que con glipizida después de la semana 26, a pesar de los valores basales relativamente bajos. Ambas dosis cumplieron los criterios predefinidos de no inferioridad de alogliptina frente a glipizida en la semana 104, y la dosis de 25 mg cumplió los criterios de superioridad frente a glipizida.

			a la monoterapia con metformina.	episodios de hipoglicemia.	episodios de eventos adversos.	-Alogliptina 25mg diario (n=885) -Glipizida 5-20mg diario (n=874)	En conclusión, se encontró que alogliptina 12,5 y 25 mg una vez al día tenía una eficacia antihiper glucémica sostenida durante 2 años en pacientes con un control glucémico inadecuado de la DM2 con metformina.
Del Prato et al [27]	Estudio clínico randomizado.	10 países, no informados.	814 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.	HbA1c, peso, presión sistólica y episodios de hipoglicemia	Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.	-Dapaglifozina 2.5-10mg (n=406) -Glipizida 5-20mg (n=408)	<p>La HbA1c mostró reducciones comparables desde el inicio hasta la semana 52 en ambos grupos de tratamiento (dapaglifozina, -0,50%; glipizida, -0,48%; diferencia entre grupos, -0,02% [intervalo de confianza (IC) del 95% -0,14, 0,10]).</p> <p>La reducción de peso corporal en el grupo de dapaglifozina en la semana 52 se mantuvo en las semanas 104 (-3,89 kg) y 208 (-3,65 kg). El ligero aumento en el peso corporal total en el grupo de glipizida se mantuvo hasta la semana 52, pero disminuyó hacia el final de la segunda extensión (semana 104, 1,18 kg; semana 208, 0,73 kg; diferencia entre grupos, -4,38 kg [95% IC, -5,31, -3,46]).</p> <p>Episodios de hipoglicemia: Dapaglifozina (5.4% de los pacientes) Glipizida (51.5% de los pacientes).</p>
Filozof et al [28]	Estudio clínico randomizado.	No informa.	1007 personas con DM tipo 2 refractarios a la	HbA1c, fasting glucose plasma y episodios de hipoglicemia.	Cambios desde estado basal y episodios	-Vildagliptina 50mg 2 veces al día (n=513)	En el presente estudio, la reducción de HbA1c fue mayor alrededor de la semana 24 (0,98 y 1,18% para vildagliptina y gliclazida, respectivamente) seguida de un ligero aumento de HbA1c desde la semana 24 a la

			monoterapia con metformina.		de eventos adversos.	-Glicazida hasta 320mg por día (n=494)	<p>semana 52 en ambos grupos, siendo mayor el aumento para la gliclazida. (0,28% que para el grupo de tratamiento con vildagliptina (0,17%). Esto está de acuerdo con estudios previos que informaron un aumento más rápido de HbA1c después de la reducción máxima en el brazo SU en comparación con otros agentes hipoglucemiantes orales [23-25], que fue más evidente después de 5 años de tratamiento.</p> <p>En el grupo de vildagliptina, el número total de episodios hipoglucémicos fue de 1,17 episodios / 100 pacientes-año.</p>
Gallwitz et al [29]	Estudio clínico randomizado.	Bulgaria, Dinamarca, Francia, Alemania, Hong Kong, Hungría, India, Irlanda, Italia, Holanda, Noruega, Polonia, Sudáfrica, Suecia, Inglaterra y USA	1552 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.	HbAc1 y episodios de hipoglicemia.	Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.	-Linagliptina 5mg (n=777) -Glimepirida 1-4mg (n=775)	<p>Después de 2 años de tratamiento, la linagliptina no fue inferior a la glimepirida en la reducción de la HbA1c.</p> <p>La HbA1c inferior al 7% en la semana 104 se logró en 232 (30%) de 764 pacientes con linagliptina y 263 (35%) de 755 con glimepirida en el conjunto de análisis completo.</p> <p>Ambos grupos de tratamiento tuvieron disminuciones medias ajustadas en FPG en la semana 104 (-0.13 [SE 0.08] mmol / L con linagliptina frente a -0.48 [0.08] mmol / L con glimepirida).</p> <p>La incidencia global de episodios hipoglucémicos fue, significativamente, 4,8 veces menor con linagliptina que con glimepirida (58</p>

							[7%] de 776 frente a 280 [36%] de 775 pacientes.
Goke et al [30]	Estudio clínico randomizado.	Múltiples países no informados.	858 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.	HbA1c, peso y episodios de hipoglicemia	Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.	-Saxagliptina 5mg diario (n=428) -Glipizida 5-20mg diario (n=430)	Se observó un menor riesgo de hipoglicemia y reducción del peso corporal con saxagliptina frente a glipizida. No se observaron otras diferencias clínicamente significativas entre los grupos en el perfil de seguridad. No se observaron diferencias significativas entre los grupos para las reducciones en los parámetros glicémicos. Después de la semana 24, se observó un menor aumento semanal de HbA1c con saxagliptina frente a glipizida como terapia adicional a la metformina. Los pacientes a los que se les administró glipizida + metformina tuvieron una mayor incidencia de hipoglucemia y un aumento del peso corporal en comparación con los pacientes a los que se les administró saxagliptina + metformina.
Hollander et al [31]	Estudio clínico randomizado.	Argentina, Canadá, República Checa, Hungría, Corea del Sur,	1326 personas con DM tipo 2 refractarios a la	HbA1c, peso, presión sistólica y episodios de hipoglicemia	Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.	-Glimepirida 3mg diario (n=437) -Ertugliflozina 15mg (n=440)	La ertugliflozina 15 mg no fue inferior a la glimepirida en la reducción de la HbA1c desde el inicio en la semana 52. Se observó un aumento de peso con glimepirida, mientras que ertugliflozina produjo reducciones en el peso corporal, que se mantuvieron hasta la semana 52 (reducciones ajustadas con glimepirida de 4,3 kg y 3,9 kg en los grupos de ertugliflozina de

		Lituania, México, Filipinas, Polonia, Rumania, Rusia, Eslovaquia, Sudáfrica, Taiwán, Ucrania, y USA	monoterapia con metformina.			-Ertuglifozina 5mg (n=448)	15 mg y 5 mg, respectivamente). De manera similar, se observaron reducciones de la PA con ertugliflozina en comparación con glimepirida. La incidencia de hipoglicemia fue menor con ertugliflozina en comparación con glimepirida, incluido un menor riesgo de hipoglicemia grave.
Matthews et al [32]	Estudio clínico randomizado.	Múltiples países no informados.	3118 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.	HbA1c, peso y episodios de hipoglicemia	Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.	-Vildagliptina 50mg 2 veces al día (n=1562) -Glimepirida 2-6mg diarios (n=1556)	La reducción de la HbA1c con vildagliptina tampoco fue inferior a la de glimepirida: los cambios medios ajustados (s.e.) desde el inicio hasta el punto final de la semana 104 fueron -0,3% (0,0%) y -0,3% (0,0%), respectivamente. El peso corporal disminuyó ligeramente con vildagliptina [cambio medio ajustado -0,3 (0,1) kg] pero aumentó con glimepirida [+1,2 (0,1) kg] desde valores iniciales medios similares (s.e) [vildagliptina, 89,4 (0,5) kg; glimepirida, 88,8 (0,5) kg]. Después de 2 años de tratamiento, el 2,3% de los pacientes que recibieron vildagliptina habían experimentado al menos un evento hipoglucémico confirmado, en comparación con el 18,2% de los pacientes que recibieron glimepirida.

<p>Nauck et al [33]</p>	<p>Estudio clínico randomizado.</p>	<p>Múltiples países no informados.</p>	<p>1098 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.</p>	<p>HbA1c, peso y episodios de hipoglicemia</p>	<p>Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.</p>	<p>-Dulaglutida 1.5mg (n=304) -Dulaglutida 0.75mg (n=302) -Sitagliptina 100mg (315) -Placebo (n=177)</p>	<p>Después de 52 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c de 7,0% (53 mmol / mol) fue significativamente mayor en los brazos de dulaglutida 1,5 mg y dulaglutida 0,75 mg (58 y 49%, respectivamente) en comparación con sitagliptina (33%).</p> <p>Los cambios medios en el peso corporal desde el inicio hasta las 52 semanas fueron significativamente mayores (P, 0,001, ambas comparaciones) para dulaglutida 1,5 mg (23,03 ± 0,22 kg) y dulaglutida 0,75 mg (22,60 ± 0,23 kg) en comparación con sitagliptina (21,53 ± 0,22 kg) (diferencia media LS 21,50 y 21,07 kg, respectivamente).</p> <p>La incidencia de hipoglicemia total a las 52 semanas fue del 10,2% para dulaglutida 1,5 mg, 5,3% para dulaglutida 0,75 mg y 4,8% para sitagliptina; Las tasas medias (DE) ajustadas a 1 año (eventos / paciente / año) fueron 0,4 (1,6), 0,3 (2,6) y 0,1 (1,1), respectivamente.</p>
							<p>Significativamente más pacientes alcanzaron la HbA1c objetivo de la ADA en todos los grupos de liraglutida + metformina que en el grupo de monoterapia con metformina (0,6 mg de liraglutida + metformina, p = 0,0198; 1,2 y 1,8 mg de liraglutida + metformina, p <0,0001), y</p>

<p>Nauck et al [34]</p>	<p>Estudio clínico randomizado.</p>	<p>Multiples países no informados.</p>	<p>1091 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.</p>	<p>HbA1c, peso y episodios de hipoglicemia</p>	<p>Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.</p>	<p>-Liraglutida 0.6mg (n=242) -Liraglutida 1.2mg (n=241) -Liraglutida 1.8mg (n=242) -Glimepirida 4mg (n=242) -Placebo (n=122)</p>	<p>significativamente más en el grupo. Los grupos de 1,2 y 1,8 mg de liraglutida + metformina alcanzaron la HbA1c objetivo de la AACE que en el grupo de monoterapia con metformina (p = 0,0015; y p = 0,0007 con 1,2 y 1,8 mg de liraglutida + metformina, respectivamente). La pérdida de peso con liraglutida + metformina fue significativamente diferente del aumento de peso con glimepirida + metformina (0,70 kg; p <0,0001), y en los grupos de 1,2 y 1,8 mg fue significativamente mayor que en el grupo de monoterapia con metformina (1,8 kg; p = 0,0185 y p = 0,0378 para 1,2 y 1,8 mg, respectivamente). La aparición de hipoglucemia menor durante 2 años fue significativamente menor con 0,6, 1,2 y 1,8 mg de liraglutida + metformina (5,0, 4,2 y 4,1%, respectivamente) en comparación con glimepirida + metformina (24,0%; p <0,0001).</p>
<p>Pratley et al [35]</p>		<p>Croacia, Alemania, Irlanda,</p>	<p>665</p>		<p>Cambios desde</p>		<p>Se logró una mayor reducción de la HbA1c media (8,5% al inicio) con 1 · 8 mg de liraglutida y 1 · 2 mg liraglutida que con sitagliptina. La pérdida de peso media después de 26 semanas fue significativamente mayor con liraglutida que con sitagliptina. Las náuseas se produjeron en una mayor proporción</p>

	Estudio clínico randomizado.	Italia, Holanda, Rumania, Serbia, Eslovaquia, Eslovenia, España, Inglaterra, USA y Canadá	personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.	HbAc1 y episodios de hipoglicemia	estado basal y episodios de eventos adversos.	-Liraglutida 1.2mg (n=225) -Liraglutida 1.8mg (n=221) -Sitagliptina 100mg (n=219)	de pacientes con 1 · 8 mg y 1 · 2 mg de liraglutida que con sitagliptina. Se informó hipoglicemia menor en proporciones similares de participantes tratados con 1 · 8 mg de liraglutida (11 [5%], 0 · 370 episodios por participante-año), 1 · 2 mg de liraglutida (12 [5%], 0 · 178), y sitagliptina (10 [5%], 0 · 106); con la exclusión de un valor atípico, la ocurrencia fue similar con 1 · 8 mg de liraglutida (0 · 161 episodios por participante-año) que con los otros grupos de tratamiento.
Ridderstrale et al [36]	Estudio clínico randomizado.	Argentina, Austria, Canadá, Colombia, República Checa, Finlandia, Hong Kong, India, Italia, Malasia, México, Holanda, Noruega, Filipinas, Portugal, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Tailandia,	1549 personas con DM tipo 2 refractarios a la monoterapia con metformina.	HbAc1, presión sistólica y episodios de hipoglicemia	Cambios desde estado basal y episodios de eventos adversos.	-Empagliflozina 25mg (n=769) -Glimepirida 1-4mg (n=780)	Las reducciones desde el inicio en los niveles de HbA1c fueron más pronunciadas en el grupo de glimepirida que en el grupo de empagliflozina durante las primeras 28 semanas, no fueron inferiores en la semana 52 y significativamente superiores en el grupo de empagliflozina al grupo de glimepirida en la semana 104. Un número significativamente menor de pacientes tuvo reacciones adversas hipoglucémicas confirmadas con empagliflozina (19 [2%] de 765) que con glimepirida (189 [24%] de 780). Las reducciones en el peso corporal fueron significativas y sostenidas con empagliflozina versus un aumento con glimepirida.

		Inglaterra, y USA					Las reducciones con respecto al valor inicial en las presiones arteriales sistólica y diastólica fueron significativas y sostenidas en el grupo de empagliflozina, mientras que se observaron aumentos en el grupo de glimepirida en la semana 104.
--	--	----------------------	--	--	--	--	---

Elaboración propia.

6.5 Tabla eventos adversos

	Sulfonilureas	Inhibidores DPP-4	Análogos GLP-1	Inhibidores SGLT-2
Eventos adversos:				
Episodios de hipoglicemia	XXX		XX	
Infecciones del tracto urinario				XX
Infecciones del tracto genital				XX
Eventos cardiovasculares				
Eventos gastrointestinales		X	XX	
Aumento de peso	XXX			

Elaboración propia.

6.7 Autorización comité de ética



CERTIFICADO DE RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS

Santiago, 07 de octubre de 2020

Investigador	Francisco Javier Meza Vasquez
Categoría Académica	Tesista de Magister
Institución - Facultad	Pontificia Universidad Católica de Chile - Medicina
Académico Responsable	Manuel Antonio Espinoza Sepúlveda
Categoría Académica	Profesor Asociado
Facultad	Medicina

Título de la investigación	Eficacia directa e indirecta de tratamientos hipoglicemiantes orales en el manejo de pacientes con diabetes mellitus 2 refractarios a la monoterapia con metformina: Revisión sistemática y Network meta-análisis
Sitio de realización	Tele trabajo
id del proyecto	201007017

El presente documento certifica la recepción de la Ficha de Presentación de una Nueva Investigación y que el (los) responsable(s) declara(n) que en el proyecto identificado no se investigará con personas, datos personales y/o sensibles, ni participarán en él seres vivos o se utilizará materiales, tangibles o intangibles, especialmente protegidos en la investigación científica. El (los) responsable(s) declara(n) también que en el proyecto identificado no se consideran actividades de riesgo o agentes que puedan poner en riesgo a los sujetos que participan, realizan, y/o intervienen en la investigación, así como al medio ambiente.

Acorde a lo anterior, el proyecto identificado no requiere evaluación ética o seguridad y se da por finalizado el proceso de evaluación ética.

El (los) responsable(s) deberá(n) informar a la Unidad de Ética y Seguridad de Investigación cualquier cambio a realizar en la investigación identificada.

Le saluda atentamente,

Alejandra Santana López
Coordinadora de Ética y Seguridad de la Investigación
Pontificia Universidad Católica de Chile

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mearns E, Sobieraj D, White M. 2015. Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *PloS ONE* 10(4): e0125879. Doi:10.1371/journal.pone.0125879
2. McIntosh B, Cameron C, Singh S. 2011. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med.* 5(1):e35-48.
3. Cefalu W, Buse J, Del Prato S. 2014. Beyond metformin: safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management: reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care.* Sep;37(9):2647. Doi:10.2337/dc14-1395.
4. WHO. 2020. "DIABETES" Accessed September 7, 2020. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. MINSAL. 2010. Guía clínica Diabetes Mellitus tipo 2. Gobierno de Chile: Ministerio de Salud
6. González C. 2018. Actualización en el manejo de Prediabetes y Diabetes tipo 2 en APS. Medicina de familiares, Rancagua, Chile.
7. WHO. 2016. Informe Mundial sobre la Diabetes. Accessed 7, 2020. <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
8. Federation, I.D. IDF Diabetes Atlas - 7th Edition. 2016. <http://www.diabetesatlas.org/>.
9. MINSAL. 2017. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Gobierno de Chile: Ministerio de Salud. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
10. MINSAL. 2017. Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2. Gobierno de Chile: Ministerio de Salud
11. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J. 2013. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the

- American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* (0149- 5992)
12. Letelier L, Manriquez J, Rada G. 2005. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia?. *Rev Méd Chile*; 133(2)246-249.
 13. Domancic S, Villanueva J, Moreno B. 2018. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil.Oral* vol.11 no.3 Santiago, Chile. <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072018000300184>
 14. Catalá-Lopez F, Tobías A, Roqué M. 2014. Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Aten Primaria*. Dec; 46(10): 573–581. doi: 10.1016/j.aprim.2014.01.006
 15. Urrútia G, Bonfill X. 2010. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 135:507-11.
 16. Barnett A, Orme M, Townsend R, et al. 2014. Systematic Review and Network Meta-analysis to Compare Dapagliflozin with other Diabetes Medications in Combination with Metformin for Adults with Type 2 Diabetes. *Intern Med*, S6:006. DOI: 10.4172/2165-8048.S6-006
 17. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. 2014. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 16: 433-442. DOI: 10.1111/dom.12239
 18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, The PRISMA Group. 2009. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.*; 6(7)e1000097.
 19. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. 2011. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org. The Cochrane Collaboration.

20. Rosenbaum SE, Glenton C, Oxman AD. 2010. Summary-of-findings tables in Cochrane reviews improved understanding and rapid retrieval of key information. *J Clin Epidemiol* 63(6):620-6.
21. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. 2011. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4):401-6.
22. Ahrén B, Johnson S, Stewart M. 2014. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*. 37(8):2141-8. DOI: 10.2337/dc14-0024.
23. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y. 2011. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 13(2):160-8. DOI: 10.1111/j.1436-1326.2010.01334.x.
24. Bergenstal R, Wysham C, Macconell L. 2010. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 376(9739): 431-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60590-9.
25. Cefalu T, Leiter L, Yoon KH. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52-week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 382(9896):941-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60683-2.
26. Del Prato S, Camisasca R, Fleck P. 2014. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 16(12):1239-46. DOI: 10.1111/dom.12377.

27. Del Prato S, Nauck M, Dúran-Garcia S. 2015. Long-term response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab.* 17(6):581-590. DOI: 10.1111/dom.12459.
28. Filozof C, Gautier J-F. 2010. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and glicazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med.* 27(3):318-26. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.02938.x.
29. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T. 2012. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 4;380(9840):475-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60691-6.
30. Goke B, Gallwitz, Eriksson J. 2013. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term(52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* Apr;67(4):307-16. DOI: 10.1111/ijcp.12119.
31. Hollander P, Liu J, Hill J. 2018. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther.* Feb;9(1):193-207. DOI: 10.1007/s13300-017-0354-4.
32. Matthews D R, Dejager S, Ahren B. 2010. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* Sep;12(9):780-9. DOI: 10.1111/j.1436-1326.2010.01233.x.
33. Nauck M, Weinstock R, Umpierrez G. 2014. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care.* Aug;37(8):2149-58. DOI: 10.2337/dc13-2761.

34. Nauck M, Frid A, Hermansen K. 2013. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab.* Mar;15(3):204-12. DOI: 10.1111/dom.12012.
35. Pratley R, Nauck M, Bailey T. 2010. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet.* Apr 24;375(9724):1447-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60307-8.
36. Ridderstrale M, Andersen K, Zeller C. 2014. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Sep;2(9):691-700. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2.
37. Norris S, Holmer H, Ogden L. 2013. Conflicts of interest among authors of clinical practice guidelines for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Plos One.* Oct 14;8(10):e75284. DOI: 10.1371/journal.pone.0075284.
38. Zeller M, Danchin N, Simon D. 2010. Impact of type of preadmission sulfonylurea on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;95(11):4993-5002. DOI: 10.1210/jc.2010-0449.
39. Goldner M G, Knatterud G L, Prout T E. 1971. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA.* Nov;218(9):1400-10.
40. Adler A, Stratton I, Neil H. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* Aug 12;321(7258):412-9. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.412.
41. Holstein A, Plaschke A, Egberts E H. 2001. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev.* Nov-Dec;17(6):467-73. DOI: 10.1002/dmrr.235.

42. Lee T, Chou T. 2003. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb;88(2):531-7. DOI: 10.1210/jc.2002-020904.
43. Monami M, Luzzi C, Lamanna C. 2006. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev.* Nov-Dec;22(6):477-82. DOI: 10.1002/dmrr.642.
44. Riddle M. 2010. More reasons to say goodbye to glyburide. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;95(11):4867-70. DOI: 10.1210/jc.2010-1972.
45. MINSAL. 2010. MANUAL DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS. Gobierno de Chile: Ministerio de Salud, subsecretaria de Salud Pública. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/1CD_Manual-Selecci97n-de-Medicamentos-.pdf