



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

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

I. DATOS DE LA SOLICITUD

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

Medicamento solicitado:	Dapagliflozina 10mg tableta
Institución que lo solicita:	Hospital Nacional Hipólito Unanue
Indicación solicitada:	Diabetes tipo 2 mal controlados con metformina mas sulfonilureas (A1C≥7%) con sobrepeso u obesidad (IMC >27) y buena función renal (TFG ≥ 60mL/min/m2), que haya presentado hipoglicemias con sulfonilureas o estén en alto riesgo de presentarlas y que pueda beneficiar además de reducción de peso y/o de reducción de presión arterial
Número de casos anuales:	120 casos
Motivo de la Solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante <u>Criterios complementarios:</u> Disponibilidad: Disponible en las principales clínicas a nivel nacional y farmacias a nivel nacional.

Medicamento solicitado:	Linagliptina 5mg tableta
Institución que lo solicita:	Hospital Regional Daniel Alcides Carrión – Junín
Indicación solicitada:	Diabetes mellitus tipo 2 con complicaciones CV
Número de casos anuales:	· Diabetes mellitus tipo 2 con falla renal (15 casos) · Diabetes mellitus tipo 2 con complicaciones CV (10 casos)
Motivo de la Solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> · Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. · Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional. <u>Criterios complementarios:</u> No indica



II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Empagliflozina Dapagliflozina Linagliptina
Formulación propuesta para inclusión	Empagliflozina 25mg tableta Dapagliflozina 10mg tableta Linagliptina 5mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	Empagliflozina 25mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente Dapagliflozina 10mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente Linagliptina 5mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	Metformina Glibenclamida

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo II, ¿el uso de empagliflozina, dapagliflozina y linagliptina, en monoterapia es más eficaz y seguro que los medicamentos incluidos en el PNUME vigente, para reducir los eventos cardiovasculares?

P	Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo II
I	Empagliflozina, dapagliflozina y linagliptina
C	Metformina Glibenclamida
O	Nivel de HbA1c Hipoglicemia Eventos cardiovasculares Hospitalización por eventos cardiovasculares Amputaciones

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.

¹ SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Noviembre 2017

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso Noviembre 2017

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.



- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta diciembre del 2017

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyeron dos estrategias de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>(((((“diabetes mellitus” OR Diabetes OR Dm) OR “Diabetes Mellitus”[Mesh])) AND ((Empagliflozin OR “1-chloro-4-(glucopyranos-1-yl)-2-(4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl)benzen” OR “BI 10773” OR BI10773 OR jardiance OR Dapagliflozin OR Forxiga OR “BMS 512148” OR BMS512148 OR “BMS 512148 05” OR “(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6- (hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol” OR Linagliptin OR Tradjenta OR tarjenta OR BI1356 OR “BI 1356” OR “(R)-8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methylquinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione”) OR (“empagliflozin” [Supplementary Concept] OR “2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol” [Supplementary Concept] OR “Linagliptin”[Mesh])) AND ((Metformin OR “1,1-Dimethylbiguanide” OR “N,N-Dimethylimidodicarbonimidic Diamide” OR Glibenclamide OR Glyburide OR Micronase OR Diabeta OR Glybenclamide OR Euglucon OR Neogluconin OR Hb420 OR “hb 420” OR Maninil OR Micronase OR Daonil) OR (“Metformin”[Mesh] OR “Glyburide”[Mesh]))) AND (((“Heart Disease” OR “Heart Failure” OR “cardiac Arrhythmias” OR Cardiomyopathy OR Myocardiopathies OR Myocardiopathy OR “Heart Aneurysm” OR “Heart Arrest” OR “Myocardial Ischemia” OR Pericarditis OR “Ventricular Dysfunction” OR “Cerebrovascular accident” OR Stroke OR CVA OR “Cerebrovascular Apoplexy” OR “Brain Vascular Accident” OR Apoplexy OR “Cardiac Failure” OR “Heart Decompensation” OR “Myocardial Failure” OR “Diastolic Pressure” OR “Systolic Pressure” OR “Pulse Pressure” OR “Blood pressure” OR Atherosclerosis OR Atheroscleroses OR Atherogenesis))) OR ((“Heart Diseases”[Mesh] OR “Stroke”[Mesh] OR “Heart Failure”[Mesh] OR “Blood Pressure”[Mesh] OR “Cardiomyopathies”[Mesh] OR “Atherosclerosis”[Mesh]))))</p> <p>Resultado: 104</p> <p>Filtros: Meta-Analysis: 9 Systematic Reviews: 18</p>	1 MET/RS

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Las personas con diabetes tienen mayor riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular. Los niveles altos de glucosa en sangre pueden hacer que el sistema de coagulación sanguínea sea más activo, lo que aumenta el riesgo de coágulos de sangre. La diabetes también se asocia con niveles altos de presión arterial y colesterol, que aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares como angina, enfermedades de las arterias coronarias, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardiaca congestiva.⁴

La Federación Internacional de Diabetes⁵ en su publicación “Diabetes Atlas 8th edition 2017” señala que en general, se estima que cada año entre 17 y 47 por cada 1000 personas de mediana edad con diabetes (50-69 años) que viven en países de ingresos altos y medios

⁴ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017.
⁵ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017.



tienen un evento de enfermedad cardiovascular. Entre estos, 2-26 por cada 1000 son eventos de enfermedad arterial coronaria y 2-18 por cada 1000 son accidentes cerebrovasculares. En los jóvenes con diabetes tipo I (8-43 años), hasta 5 personas de cada 1000 mueren por enfermedades cardiovasculares cada año, mientras que en las personas de mediana edad con diabetes tipo II que viven en países de ingresos altos y medios, hasta 27 personas de cada 1000 mueren a causa de las enfermedades cardiovasculares; un tercio de ellos mueren por accidente cerebrovascular, y un cuarto muere por enfermedades de la arteria coronaria.

En la Revista Diabetes de la Sociedad Española de Diabetes⁶, señala que las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales complicaciones de la diabetes, hasta el punto que suponen la primera causa de deceso entre las personas afectadas por esta enfermedad metabólica. Un estudio llevado a cabo por Svane J et al⁷ del Rigshospitalet de Copenhague (Dinamarca) muestra que los niños, adolescentes y adultos jóvenes con diabetes presentan un riesgo de hasta ocho veces mayor de morir por una patología cardiovascular que la población sana de su misma edad. Esto obedece a la mayor probabilidad de fallecer por un episodio de muerte súbita, hasta 7 veces superior en caso de padecer diabetes, debido a las anomalías causadas por la enfermedad en sus vasos sanguíneos.

Sarwar N et al⁸, realizaron un meta-análisis con el objetivo de cuantificar la asociación entre diabetes mellitus y/o la concentración de glucemia en ayunas con el riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Este meta-análisis revisó 102 estudios prospectivos (n=698782), en el cual se evaluó la historia basal de la diabetes mellitus, su relación con la enfermedad coronaria, el sub tipo de accidente cerebrovascular y las muertes atribuidas a otras causas cardiovasculares. Se analizaron por separado pacientes con y sin diabetes mellitus; y la relación entre la concentración de glucemia en ayunas y los eventos de interés. Se realizaron un ajuste multivariable por edad, sexo, estado tabáquico, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y lípidos basales en 264353 individuos con datos basales completos.

Los resultados del estudio⁹ indican que la edad media de ingreso fue de 52 años y 43% eran mujeres, siendo la mayoría de países desarrollados. La mediana de seguimiento fue de 10.8 años al primer evento. La presencia basal de diabetes mellitus se asoció aproximadamente al doble de riesgo relativo en la mayoría de los desenlaces evaluados. También se encontró asociación entre riesgo cardiovascular y la concentración de glucemia en ayunas, aunque de forma no lineal. Los autores del meta-análisis concluyeron indicando que la diabetes mellitus aproximadamente duplica el riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de otros factores de riesgo. En ausencia de diabetes mellitus, la concentración de glucemia en ayunas está discretamente asociada y en forma no lineal con riesgo cardiovascular.

⁶ Sociedad Española de Diabetes. La diabetes aumenta hasta 8 veces el riesgo de mortalidad cardiovascular en los jóvenes. Diabetes N° 48-diciembre 2017.

⁷ Svane J, Lyng TH, Pedersen-Bjergaard U, et al. Young persons with diabetes have a 7-fold increased risk of sudden cardiac death compared to persons without diabetes: a nationwide cohort study in Denmark. Circulation. 2017;136:A20507

⁸ The Emerging Risk Factor Collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies Lancet 375 2010 2215 2222

⁹ The Emerging Risk Factor Collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies Lancet 375 2010 2215 2222

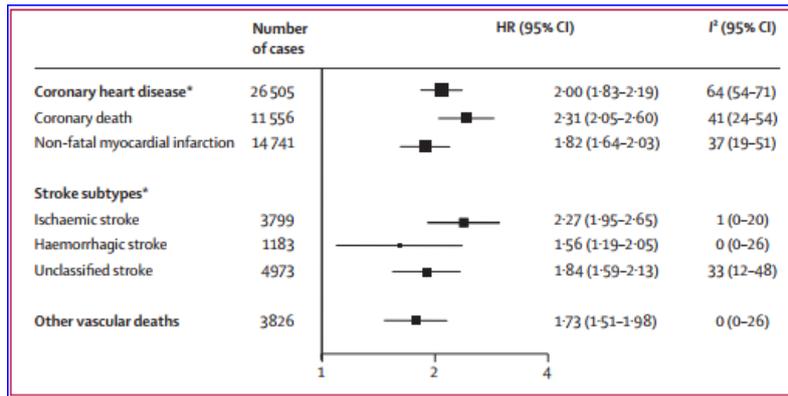


Figure 1: Hazard ratios (HRs) for vascular outcomes in people with versus those without diabetes at baseline
Analyses were based on 530 083 participants. HRs were adjusted for age, smoking status, body-mass index, and systolic blood pressure, and, where appropriate, stratified by sex and trial arm. 208 coronary heart disease outcomes that contributed to the grand total could not contribute to the subtotals of coronary death or non-fatal myocardial infarction because there were fewer than 11 cases of these coronary disease subtypes in some studies. *Includes both fatal and non-fatal events.

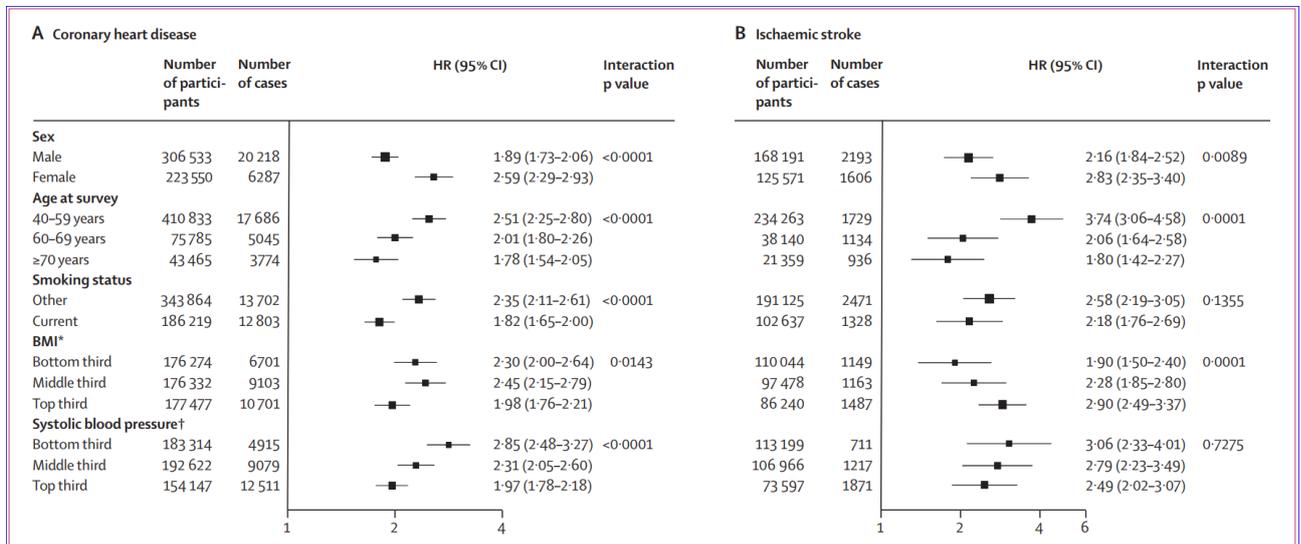


Figure 2: Hazard ratios (HRs) for coronary heart disease and ischaemic stroke in people with versus those without diabetes at baseline, by individual characteristics
HRs were adjusted as described in figure 1. BMI=body-mass index. *Bottom third=<23.8 kg/m² (mean 21.7 kg/m²); middle third=23.8-27 kg/m² (mean 25.3 kg/m²); and top third=≥27 kg/m² (mean 30.7 kg/m²). †Bottom third=<123 mm Hg (mean 113 mm Hg); middle third=123-141 mm Hg (mean 132 mm Hg); and top third=≥141 mm Hg (mean 157 mm Hg).

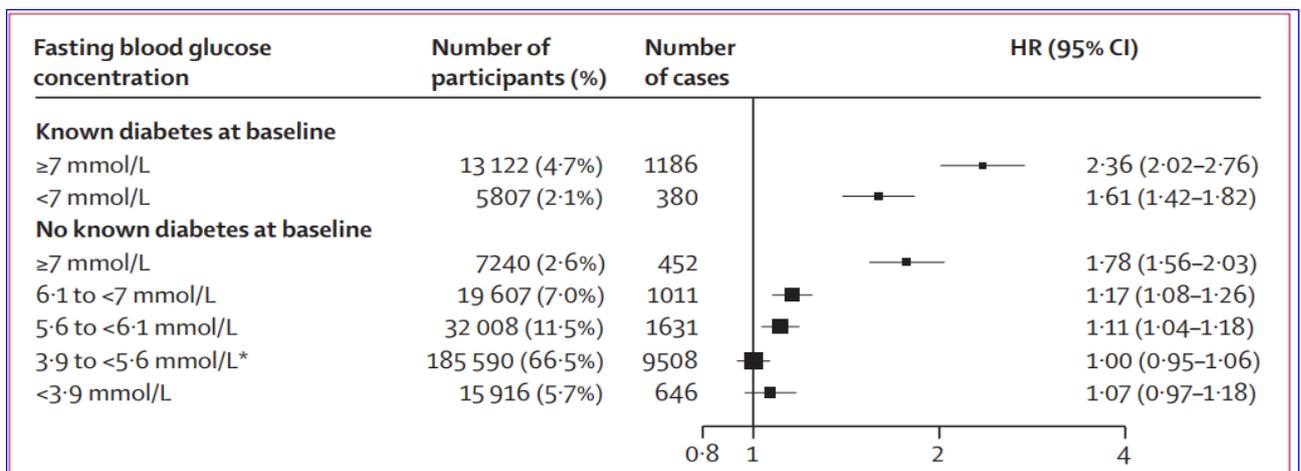


Figure 5: Hazard ratios (HRs) for coronary heart disease by clinically defined categories of baseline fasting blood glucose concentration

Analyses were based on 279 290 participants (14 814 cases). HRs were adjusted as described in figure 1. HR (95% CI) in people with fasting glucose 5.60-6.99 mmol/L was 1.12 (1.06-1.18). *Reference group.

Lawes C. *et al*¹⁰ en su estudio para evaluar la forma y la fuerza de la asociación entre la glucemia habitual y las enfermedades cardiovasculares, señala que sea cual sea el estatus de la diabetes, por cada aumento de 1mmol/L (18mg/dL) de glucosa en ayunas predice un aumento de 23% de enfermedad isquémica coronaria, un 21% de riesgo de ICTUS y un aumento de 19% de riesgo de muerte cardiovascular.

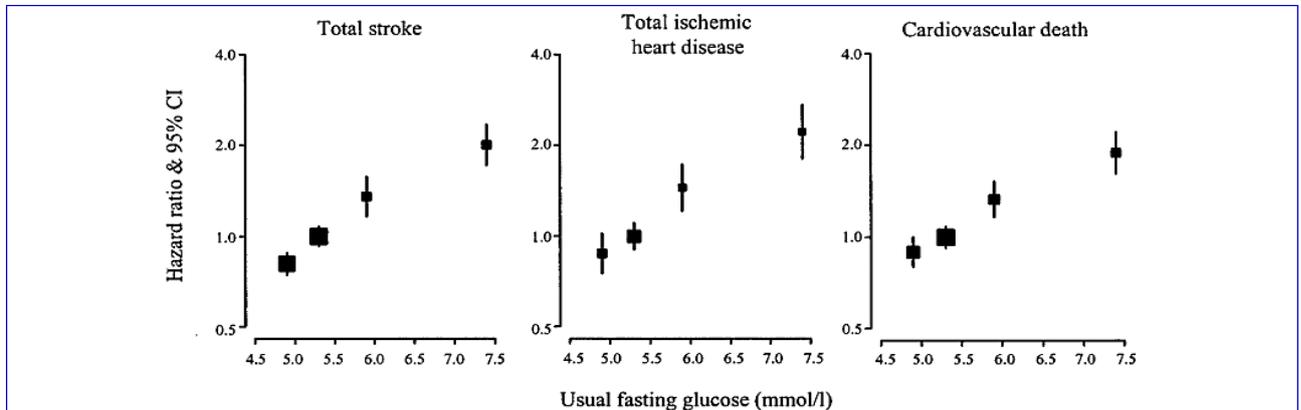
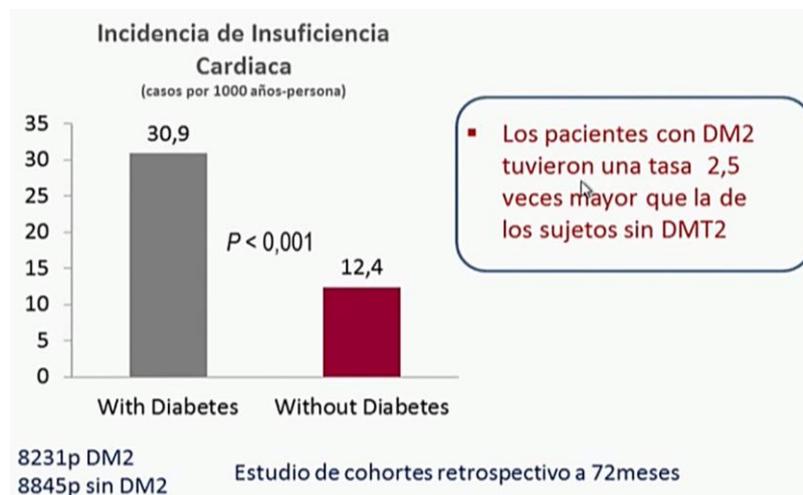


Figure 1—Usual fasting glucose and risk of cardiovascular end points. The hazard ratios for total (fatal and nonfatal) stroke and IHD and cardiovascular death events adjusted for age, sex, and cohort are plotted on a log scale against usual fasting glucose for each of the four groups defined by baseline fasting glucose (<5, 5–5.9, 6–6.9, ≥7 mmol/l). The x-axis coordinate for each group is the mean follow-up usual fasting glucose (not the mean baseline fasting glucose [see RESEARCH DESIGN AND METHODS]). For studies without follow-up measurements, weighted average x-axis values were calculated from other cohorts. The 95% CIs for the y-axis coordinate (hazard ratios) are calculated as floating variances, with the glucose group 5–5.9 mmol/l as the reference. The solid squares are larger where there are more events because their size is proportional to the inverse variance, and the vertical lines represent 95% CIs.

Nichols G.^{11,12}, en su estudio para actualizar las estimaciones previas de las tasas de incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con diabetes mellitus tipo II, obtuvo los siguientes resultados:



Asimismo, Villena J.¹³, realizó una revisión de la diabetes mellitus en el Perú, en esta revisión sobre la enfermedad macrovascular indica que la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial son las principales causas de muerte en el Perú, después de una infección respiratoria aguda, y representan el 5.3%, 4.8% y 4.4% de todas las muertes, respectivamente. La diabetes es el tercer factor de riesgo para el infarto de miocardio en América Latina.

¹⁰ C.M.M. Lawes, V. Parag, D.A. Bennett, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific región Diabetes Care, 27 (2004), pp. 2836-2842

¹¹ Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB: The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. Diabetes Care 27: 1879–1884, 2004

¹² Sociedad Española de Cardiología. (2016 mayo 25). Evidencias de beneficio y riesgo cardiovascular de los antidiabéticos. [Archivo de video]. Recuperado de https://www.youtube.com/watch?v=q_ByVRudz8E. Fecha de acceso: febrero 2018.

¹³ Villena J. Diabetes mellitus in Perú. Ann Glob Health. 2015 Nov-Dec;81(6):765-75.



Los factores de riesgo cardiovascular son muy comunes en personas con diabetes mellitus tipo II. En una gran serie de 1095 pacientes con diabetes mellitus tipo II, el 44.5% tenía sobrepeso, el 34% era obeso, el 62.8% tenía hipertensión arterial, el 59.6% tenía colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) $\geq 100\text{mg/dL}$, el 66.6% tenía HDL-colesterol $< 50\text{mg/dL}$ y 52.83% tenían triglicéridos $> 150\text{mg/dL}$. El tabaquismo es infrecuente en entornos privados y públicos, 12.9% y 11.6%, respectivamente. En el 2010, un informe del Registro Nacional de Infarto Agudo de Miocardio II, proveniente de 34 centros médicos públicos y privados en Perú, identificó 1609 episodios de infarto agudo de miocardio, de los cuales 31.5% ocurrieron en pacientes con diabetes.

La frecuencia de enfermedad vascular periférica se estudió de forma prospectiva en 592 pacientes con diabetes mellitus tipo II utilizando el índice de presión tobillo-brazo. De estos, 75 pacientes (12.67%) tenían un índice ≤ 0.9 y 44 (7.43%) tenían un índice > 1.30 . Como en todo el mundo, se descubrió que la diabetes es la principal causa (42,3%) de las amputaciones no traumáticas entre los 570 pacientes estudiados en el Instituto Nacional de Rehabilitación desde 2002 hasta 2007.

La diabetes fue la tercera causa de ictus (10.9%), después de la hipertensión arterial (47,7%) y la fibrilación auricular (12,9%), en una serie de 2225 eventos en pacientes mayores de 18 años ingresados en un hospital público desde el año 2000 a 2009. La diabetes representó el 14.7% y el 7.1% de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, respectivamente. En otra gran serie de 1517 casos de pacientes con accidente cerebrovascular admitidos en un Hospital de EsSalud entre 1987 y 1998, la diabetes causó el 15,50% de accidente cerebrovascular isquémico y el 9,70% de accidente cerebrovascular hemorrágico.

A partir de 2008, tanto la Food and Drug Administration (FDA)¹⁴ como la European Medicines Agency (EMA) solicitan al fabricante, la evaluación de la seguridad cardiovascular entre los criterios para la aprobación de nuevos fármacos antidiabéticos.

V. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate¹⁵

- La morbilidad por diabetes implica la enfermedad macrovascular (aterosclerosis) y microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía). Las intervenciones pueden limitar el daño a los órganos terminales y, por lo tanto, los pacientes con diabetes requieren una evaluación inicial y continua de las complicaciones relacionadas con la diabetes. Realizar una historia y un examen físico dos o tres veces al año para obtener información sobre la nutrición, actividad física, reducción de los factores de riesgo cardiovascular, manejo actual y complicaciones relacionadas con la diabetes.
- El control glucémico puede minimizar los riesgos de retinopatía, nefropatía y neuropatía en diabetes tipo 1 y tipo 2, asimismo, se ha demostrado que disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular para la diabetes tipo 1.
- Los objetivos de la hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes deben adaptarse al individuo, equilibrando la mejoría de las complicaciones microvasculares con el riesgo de hipoglucemia. Un objetivo razonable de la terapia podría ser un valor de la hemoglobina glucosilada de $\leq 7.0\%$ para la mayoría de los pacientes. Los objetivos glucémicos generalmente se fijan algo más altos (por ejemplo $<8\%$) para pacientes adultos mayores y aquellos con comorbilidades o una esperanza de vida limitada y poca probabilidad de

¹⁴ FDA news release: Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. december, 2008. Silver Spring, MD: FDA, 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/> [Consulta: febrero 2016]

¹⁵ McCulloch D. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

beneficio de la terapia intensiva. Un control más estricto (<6%) puede estar indicado para pacientes individuales con diabetes tipo I y durante el embarazo.

- La prevención de la morbilidad cardiovascular es una prioridad importante para los pacientes con diabetes, especialmente de tipo II. Dejar de fumar es esencial para los pacientes que fuman. La morbilidad cardiovascular también puede reducir significativamente con un tratamiento agresivo de la hipertensión, colesterol y el uso de la aspirina (75 a 162mg/día), en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Se ha sugerido que la metformina reduce el riesgo de complicaciones macrovasculares, independientemente de sus efectos sobre el control glucémico, sin embargo, este efecto no está establecido.
- En los ensayos que se centraron principalmente en la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo II, hubo una reducción en los resultados de la enfermedad cardiovascular con empagliflozina, liraglutida y semaglutida en comparación con placebo. Aunque la canagliflozina también redujo los resultados de enfermedad cardiovascular, hubo un mayor riesgo de amputaciones de miembros inferiores (predominantemente la parte media del pie y los dedos) en pacientes que tomaban este medicamento.

Dynamed¹⁶

Dynamed sobre los medicamentos para reducir la glucosa en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo II señala:

- La metformina es el fármaco de primera elección para la diabetes tipo 2 (*ADA grado A , recomendación fuerte de ACP, evidencia de calidad moderada*); inicialmente 500mg dos veces al día u 850mg una vez al día, aumente en 500mg/día por semana o 850mg/día cada dos semanas, dosis máxima 1g dos veces al día u 850mg 3 veces al día.
- En pacientes con enfermedad cardiovascular, la empagliflozina puede reducir la mortalidad y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (*evidencia de nivel 2 [nivel medio]*).

BestPractice¹⁷

La fuente de información BestPractice para la enfermedad cardiovascular diabética, señala que entre otras intervenciones, se sugiere para el control glucémico lo siguiente:

- La meta de la HbA1c para la mayoría de los pacientes es <53mmol/mol (<7%) para prevenir las complicaciones microvasculares, pero esto debe ser individualizada. Los objetivos menos estrictos pueden ser apropiados para los pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, pacientes muy jóvenes o mayores y pacientes con condiciones comórbidas.
- La metformina se recomienda como tratamiento inicial en combinación con la terapia de nutrición médica y ejercicios, la metformina tiene un largo historial de seguridad, bajo costo y puede reducir el riesgo cardiovascular.
- La liraglutida y la empagliflozina también puede reducir el riesgo cardiovascular y puede considerarse para la disminución de la glucosa en personas con control de la glucosa subóptimo desde hace mucho tiempo y una enfermedad cardiovascular establecida.
- Las glitazonas como clases deben usarse con precaución en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca congestiva o que están en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva.

¹⁶ DynaMed powered by EBSCOhost®. Diabetes mellitus type 2 in adults [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

¹⁷ Seely E, Zera C. Gestational diabetes mellitus. BestPractice [Internet]. Actualizado Enero 12, 2018. [Consultado 31 de enero de 2018]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>



b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONALES

ESTADOS UNIDOS (2018)¹⁸

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su publicación “*Estándares de atención médica en diabetes*”, hace las siguientes recomendaciones:

Hipertensión/control de la presión arterial

- Los pacientes con presión arterial confirmada en el consultorio $\geq 140/90$ mmHg deben, además de la terapia de estilos de vida, iniciarse rápidamente y valorar oportunamente la terapia farmacológica para lograr los objetivos de la presión arterial.
- Los pacientes con presión arterial confirmada en el consultorio $\geq 160/100$ mmHg deben, además de la terapia de estilos de vida, iniciarse prontamente y valorar oportunamente dos medicamentos o una combinación de medicamentos en una sola tableta para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes.
- El tratamiento para la hipertensión debe incluir clases de fármacos que reduzcan los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes (inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, diuréticos similares a la tiazida o bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridinicos).
- Por lo general, se requiere terapia con múltiples medicamentos para alcanzar los objetivos de presión arterial, sin embargo, no deben usarse combinaciones de inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de angiotensina y combinaciones de inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina con inhibidores directos de la renina.
- Un inhibidor de la ECA o bloqueador del receptor de la angiotensina, a una dosis máxima tolerada, indicada para el tratamiento de la presión arterial, es el tratamiento de primera línea recomendado para la hipertensión en pacientes con diabetes y proporción urinaria de albúmina/creatinina ≥ 300 mg/g de creatinina o 30-299mg/g de creatinina.
- Para los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA, bloqueador del receptor de angiotensina o diurético, la creatinina sérica/tasa de filtración glomerular estimada y los niveles séricos de potasio deben controlarse al menos una vez al año.

Enfermedad Coronaria

- En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica conocida, considerar la posibilidad de usar un inhibidor de ECA o terapia con bloqueadores del receptor de angiotensina para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.
- En pacientes con infarto de miocardio previo, los β -bloqueantes se deben continuar durante al menos 2 años después del evento.
- En pacientes con diabetes tipo II con insuficiencia cardíaca congestiva estable, se puede usar metformina si la tasa de filtración glomerular estimada permanece > 30 mL/min, pero debe evitarse en pacientes inestables u hospitalizados con insuficiencia cardíaca congestiva.
- En pacientes con diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, la terapia antihiper glucémica debe comenzar con el tratamiento de estilo de vida y metformina, y posteriormente incorporar un agente probado para reducir los eventos adversos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular (actualmente empagliflozina y liraglutida), después de considerar los factores específicos del fármaco y el paciente.
- En pacientes con diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, después del tratamiento de estilo de vida y metformina, se puede considerar que el agente

¹⁸ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes— 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care Volume 41, Supplement 1, January 2018

antihiper glucémico canagliflozina reduce los eventos cardiovasculares adversos principales, según los factores específicos del fármaco y el paciente.

ESCOCIA (2017)¹⁹

El Organismo para la Mejora de la Asistencia Sanitaria de Escocia (Healthcare Improvement Scotland) en su guía de práctica clínica “*Manejo farmacológico del control glucémico en personas con diabetes tipo II*”, hace las siguientes recomendaciones:

- Un objetivo de la HbA1c de 7.0% (53mmol/mol) entre las personas con diabetes tipo II es razonable para reducir el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular. Un objetivo de 6.5% (48mmol/mol) puede ser apropiado en el momento del diagnóstico. Los objetivos deben establecerse con las personas a fin de equilibrar los beneficios con los daños, en particular la hipoglucemia y el aumento de peso.
- La metformina debe ser considerado como la opción de tratamiento oral de primera línea para las personas con diabetes tipo II.
- En individuos con diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular establecida, se debe considerar el uso de inhibidores de SGLT-2 con beneficio cardiovascular comprobado (actualmente empagliflozina y canagliflozina).
- Para individuos con diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular establecida, se debe considerar la terapia con agonistas del receptor GLP-1 con beneficio cardiovascular comprobado (actualmente liraglutida).

BRASIL (2017)²⁰

La Sociedad Brasileña de Diabetes, la Sociedad Brasileña de Cardiología y la Sociedad Brasileña de Endocrinología y Metabolismo, realizaron una Guía de Práctica Clínica sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes, en la cual recomienda sobre el manejo de la hiperglicemia, lo siguiente:

Objetivos:

- En pacientes adultos no embarazadas con diabetes mellitus tipo I y II, y en ausencia de deterioro cognitivo grave o esperanza de vida reducida, el objetivo recomendado para el control glucémico es una HbA1c por debajo del 7.0% (*I, A*).
- Los objetivos de la HbA1c menos estricto (por debajo de 8.0%) son razonables en pacientes con antecedentes conocidos de eventos hipoglucémicos graves y frecuentes, enfermedad de larga duración, esperanza de vida corta, comorbilidades importantes y complicaciones vasculares establecidas, así como en pacientes menos motivados y no adherentes, y en aquellos pacientes con capacidad disminuida de autocuidado, recursos limitados y un sistema de apoyo limitado. (*IIa, B*).

Pacientes Hospitalizados:

- En pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio, se recomienda que la glucemia se mantenga en el rango de 130-200mg/dL mediante infusión continua de insulina intravenosa, seguida de un buen control metabólico a largo plazo. (*I, B*).
- En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se recomienda que la glucemia se mantenga en el rango de 120-150mg/dL a través de la infusión continua intravenosa durante el periodo de hospitalización (*I, A*).
- Un régimen de insulina basal más un bolo de corrección (estrategia que usa dosis múltiples de insulinas de acción corta y larga) es una opción razonable para corregir la hiperglucemia

¹⁹ Healthcare Improvement Scotland. SIGN 154. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. 2017

²⁰ Casaccia M et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). Diabetol Metab Syndr (2017) 9:53



en pacientes diabéticos hospitalizados y no críticos (*Ila, B*) se desaconseja el uso de insulina a escala móvil en el entorno hospitalario (*III, C*).

Tratamiento ambulatorio: monoterapia

- En pacientes con diabetes tipo II recientemente diagnosticada, se recomienda metformina más terapia no farmacológica que incluya actividad física y terapia nutricional dirigida para controlar el peso como tratamiento de primera línea (*I, A*).
- En pacientes que no toleran la metformina, se puede recomendar cualquier otro fármaco antidiabético como monoterapia, excepto si está contraindicado (*I, C*).

CANADÁ (2017)²¹

La Sociedad Cardiovascular Canadiense en su guía de práctica clínica para el manejo de la insuficiencia cardíaca, hace las siguientes recomendaciones para el control glucémico en la diabetes para prevenir la insuficiencia cardíaca:

- Recomienda que la diabetes se trate de acuerdo con las directrices de la Asociación Canadiense de Diabetes para lograr un control óptimo de los niveles de glucosa en sangre. No hay pruebas convincentes de ensayos controlados aleatorizados que un control glucémico más estricto reduzca los resultados cardiovasculares. Los riesgos potenciales de un control estricto de la glucemia pueden superar sus beneficios en ciertos individuos, como aquellos con diabetes de larga duración, episodios frecuentes de hipoglucemia, personas con enfermedad cardiovascular avanzada, edad avanzada, fragilidad o múltiples comorbilidades.
- Sugieren que la metformina podría considerarse un agente de primera línea para el tratamiento de la diabetes tipo II.
- Sugiere que se considere el uso de empagliflozina, un inhibidor de SGLT-2, en pacientes con diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular establecida, para la prevención de los desenlaces relacionados con la insuficiencia cardíaca. Esta recomendación se hace en el hecho que la empagliflozina es el primer medicamento relacionado con la diabetes que muestra una reducción en la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Empagliflozina fue bien tolerado y se asoció con un perfil aceptable de efectos secundarios dentro del ensayo clínico que estableció su eficacia y seguridad.
- No recomienda el uso del inhibidor de DPP-4, saxagliptina, en pacientes con o en riesgo de insuficiencia cardíaca. Sugiere que si se va utilizar un inhibidor de DPP-4, se debe considerar la linagliptina o sitagliptina para pacientes con diabetes y con riesgo de insuficiencia cardíaca. El ensayo clínico que evaluó los resultados vasculares de la saxagliptina en pacientes con diabetes mellitus, mostró un aumento en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca con el uso de saxagliptina. Otros inhibidores DPP-4 (por ejemplo, sitagliptina, alogliptina, linagliptina) no tuvieron el mismo efecto adverso que la saxagliptina en la hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- Recomienda que las tiazolidindionas no se utilicen en pacientes con insuficiencia cardíaca.

EUROPA (2016)²²

En la Guía de Práctica Clínica Europea para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, ésta hace las siguientes recomendaciones para el tratamiento de la diabetes:

²¹ Ezekowitz, JA, O'Meara, E, McDonald, MA, Abrams, H, Chan, M, Ducharme, A et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33 (11):1342-1433.

²² Tradotto da Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.



- Recomienda cambios en el estilo de vida, que incluye dejar de fumar, dieta baja en grasa y alta en fibra, ejercicio aeróbico y entrenamiento de fuerza. (*I, A*)
- Recomienda reducir la ingesta calórica para facilitar la pérdida de peso y evitar el aumento de peso. (*I, B*)
- En la mayoría de mujeres adultas con diabetes mellitus tipo I o II no embarazadas, se recomiendan valores de HbA1c <7.0% para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y las complicaciones microvasculares. (*I, A*)
- En pacientes con diabetes mellitus a largo plazo, debe considerarse objetivos menos estrictos de HbA1c en pacientes ancianos o frágiles, o en aquellos con una enfermedad cardiovascular preexistente. (*IIa, B*)
- En pacientes con diabetes tipo II, en ausencia de fragilidad y condiciones de enfermedad cardiovascular, se debe considerar los valores objetivo de HbA1c $\leq 6.5\%$ en el momento del diagnóstico o la enfermedad temprana. (*IIa, B*)
- Cuando se realiza la detección de diabetes mellitus en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular, se debe considerar la determinación de HbA1c o glucosa en ayunas. En caso de resultados dudosos, se puede proponer realizar la prueba de glucosa oral. (*IIa, A*)
- La metformina es recomendado como terapia de primera elección, a menos que haya factores de intolerancia o contraindicaciones, después de la evaluación de la función renal. (*I, B*)
- Debe evitarse las condiciones de hipoglucemia y sobrepeso, debe considerarse un enfoque individualizado (en términos de objetivos terapéuticos y tratamiento farmacológico) en pacientes con enfermedad arterial coronaria avanzada. (*IIa, B*)
- En pacientes con diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular, el uso de inhibidores de SGLT-2 debe considerarse al inicio de la enfermedad para reducir la mortalidad total y cardiovascular. (*IIa, B*)
- Se recomienda el tratamiento hipolipemiante (especialmente con estatina) para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes mayores de 40 años con diabetes mellitus tipo I y tipo II. (*I, A*)
- También se puede considerar el tratamiento hipolipemiante (especialmente con estatinas) en pacientes menores de 40 años que presentan un riesgo significativamente elevado debido a la presencia de complicaciones microvasculares o múltiples factores de riesgo cardiovascular. (*IIb, A*)
- En pacientes diabéticos con riesgo muy alto, se recomienda los valores objetivos de C-LDL <1.8mmol/L (<70mg/dL) o una reducción de $\geq 50\%$ si los niveles iniciales están entre 1.8 y 3.5mmol/L (70-135mg/dL). En pacientes diabéticos de alto riesgo, se recomienda valores de C-LDL de < 2.6mmol/L (<100mg/dL) o una reducción de $\geq 50\%$ si los niveles iniciales están entre 2.6 y 5.1mmol/L (100-200mg/dL). (*I, B*)
- En general, en pacientes con diabetes mellitus tipo II, se recomiendan valores de presión arterial objetivo <140/85mmHg, pero en pacientes seleccionados (por ejemplo jóvenes con alto riesgo de ciertas complicaciones) se recomienda objetivos de presión <130/80mmHg con el objetivo de reducir aún más el riesgo de accidente cerebrovascular, retinopatía y albuminuria. En pacientes hipertensos con diabetes mellitus, se recomiendan los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en presencia de proteinuria o microalbuminuria. Se recomienda valores de presión arterial objetivo <130/80mmHg en pacientes con diabetes mellitus tipo I. (*I, B*)
- En pacientes con diabetes mellitus tipo II, no se recomienda el uso de medicamentos que aumentan la C-HDL para la prevención de eventos cardiovasculares. (*III, A*)
- La terapia con antiagregante plaquetario (por ejemplo aspirina) no se recomienda en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular.

c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

REINO UNIDO (2017)²³

El National for Health Research realizó una evaluación de tecnología sanitaria, con el objetivo de revisar la efectividad clínica y la relación costo-efectividad de la dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina, en monoterapia en pacientes que no pueden usar metformina. Los principales hallazgos en esta evaluación fueron los siguientes:

- Canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina son clínicamente efectivos para mejorar el control glucémico cuando se usa en monoterapia.
- También proporcionan reducciones modestas en la presión sanguínea sistólica y promueven la pérdida de peso.
- Los efectos adversos principales son infecciones del tracto urinario y del área genital.
- Existe preocupación después de la información de la cetoacidosis diabética y pérdida ósea. La cetoacidosis diabética parece rara, ocurre aproximadamente 1 por cada 3000 paciente-año. Las fracturas no aumentaron después de 3 años de tratamiento, en los resultados del ensayo clínico con empagliflozina.
- Los resultados del modelo del grupo evaluador sugieren que la dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina no son costo-efectivos en comparación con la gliclazida o pioglitazona, ni probablemente con repaglinida, aunque la base de la evidencia para repaglinida es peor.
- Sin embargo, si los pacientes no pueden tomar uno de los medicamentos más antiguos, tanto la canagliflozina como la dapagliflozina son rentables en comparación con la sitagliptina.
- Dapagliflozina es rentable en comparación con sitagliptina si se aceptan ganancias directas de utilidad por pérdida de peso.

De esta evaluación los autores concluyeron indicando que los inhibidores del SGLT2 son efectivos en la mejora del control glucémico, en la facilitación de la pérdida de peso y en la reducción de la tensión arterial; son los primeros antidiabéticos orales que consiguen hacer esto. Su historial de seguridad aún no se ha establecido, pero los únicos eventos adversos comunes son pequeños incrementos en la frecuencia de infección del tracto urinario y genital, rara vez serios; sin embargo, son mucho más caros que los medicamentos más antiguos, como gliclazida y pioglitazona.

REINO UNIDO (2016)²⁴

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE), realizó una guía de evaluación tecnológica de la canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina como monoterapias para tratar la diabetes de tipo II, en esta evaluación se recomendó lo siguiente:

Se recomienda la canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina como monoterapia para el tratamiento de la diabetes tipo II en pacientes adultos en quienes la metformina está contraindicada o no es tolerada, y cuando la dieta y los ejercicios por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, solo si un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y una sulfonilurea o pioglitazona no es apropiada.

Los adultos en tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina como monoterapia no se recomiendan en la guía NICE, pero si se inició su uso en el Servicio Nacional de Salud (NHS) antes que se publicara esta guía, deberían continuar el tratamiento hasta que los pacientes y su médico del NHS lo consideren apropiado suspenderlo.

²³ National for Health Research NHS. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. VOLUME 21 ISSUE 2 JANUARY 2017 ISSN 1366-5278

²⁴ The National Institute for Health and Care Excellence NICE. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes Technology appraisal guidance. 2016

ALEMANIA (2016)²⁵

El Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG), por encargo del Comité Federal Conjunto (G-BA) alemán, evaluó el beneficio del medicamento empaglifozina publicado en el extracto de evaluación de expediente A16-12, en el cual sobre la base de los resultados presentados, el grado y la probabilidad del beneficio adicional del medicamento empaglifozina en comparación con la terapia de comparación apropiada, se evidencia que el beneficio adicional del uso de empaglifozina no está comprobado.

Pregunta	Indicación	Terapia de comparación apropiada	Alcance y probabilidad de beneficio agregado
A	Monoterapia con empaglifozina	Sulfonilurea (glibenclamida, glicemipirida)	Beneficio adicional no comprobado
B	Empaglifozina más otro medicamento para reducir la glucemia, excepto insulina	Metformina más sulfonilurea (glibenclamida, glicemipirida). Nota: si la metformina es inapropiada de acuerdo con las características del producto, la insulina humana se utilizará como opción de tratamiento.	Beneficio adicional no comprobado
C	Empaglifozina más al menos otros 2 medicamentos para reducir la glucosa en sangre, excepto insulina	Metformina más insulina humana. Nota: tratamiento solo con insulina humana si la metformina no es suficientemente efectiva o no es tolerada de acuerdo a las características del producto.	Beneficio adicional no comprobado
D	Empaglifozina más insulina (con o sin antidiabéticos orales)	Metformina más insulina humana. Nota: tratamiento solo con insulina humana si la metformina no es suficientemente efectiva o no es tolerada de acuerdo a las características del producto.	Beneficio adicional no comprobado

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD**a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS**

Se encontraron 9 meta-análisis y 18 revisiones sistemáticas publicadas, de las cuales tras la lectura de cada uno de ellas, se seleccionó un meta-análisis que respondía a la pregunta clínica *“en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo II, ¿el uso de empaglifozina, dapagliflozina y linagliptina, en monoterapia es más eficaz y seguro que los medicamentos incluidos en el PNUME vigente, para reducir los eventos cardiovasculares?”*, cabe señalar que en el meta-análisis se observó que incluye entre los ensayos clínicos solo la comparación de dapagliflozina con metformina, no habiendo comparaciones con empagliflozina. Así mismo, no se encontraron meta-análisis o revisiones sistemáticas que comparen linagliptina con metformina o glibenclamida.

STORGAARD H.²⁶ (2016)

Storgaard H et al, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis con el objetivo de describir los beneficios y riesgos asociados con el uso de los inhibidores SGLT2 en pacientes con diabetes tipo II.

En la revisión se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados, doble ciego que evaluaron los inhibidores SGLT2 administrados en la dosis terapéutica más alta aprobada (canagliflozina 300mg/día, dapagliflozina 10mg/día y empagliflozina 25mg/día) durante 12 semanas. El grupo comparador recibió placebo o un medicamento antidiabético oral

²⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG. IQWiG Reports – Commission No. A16-12 Empagliflozin – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 2016

²⁶ Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. (2016) Benefits and Harms of Sodium-Glucose CoTransporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 11(11): e0166125. doi:10.1371/journal.pone.0166125

(metformina, sulfonilureas o DPP-4). Los *resultados primarios* a evaluarse fueron: nivel de hemoglobina glicosilada (Hba1c), eventos adversos graves, muerte, hipoglucemia grave, cetoacidosis y eventos cardiovasculares; los *resultados secundarios* fueron la glucosa plasmática en ayunas, peso corporal, presión arterial, frecuencia cardíaca, lípidos, pruebas de función hepática, creatinina y eventos adversos incluido infecciones.

En la revisión se incluyeron 42 ECAs (n=24500), 34 ECAs compararon inhibidores de SGLT2 con placebo y 12 compararon inhibidores de SGLT2 con otros antidiabéticos orales. 4 ECAs fueron multibrazo que compararon inhibidores SGLT2 versus placebo y antidiabéticos orales. De los 12 ECAs que compararon inhibidores SGLT2 versus antidiabético oral, 4 compararon canagliflozina versus glimepirida o sitagliptina, 4 compararon **dapagliflozina versus metformina (Henry 2012²⁷, List 2009²⁸)**, glipizida o saxagliptina, los 4 estudios restantes compararon empagliflozina versus linagliptina, glimepirida o sitagliptina.

Los resultados del meta-análisis indican que de los 34 ECAS con 9154 pacientes mostraron que los inhibidores SGLT2 redujeron la HbA1c en comparación con placebo, los autores calificaron la evidencia de “baja calidad” debido a la variabilidad y evidencia de sesgo de publicación (p=0.015). No hubo diferencias entre los inhibidores SGLT2 y placebo para los eventos adversos graves. Los inhibidores SGLT2 aumentaron el riesgo de infecciones del tracto urinario y genital, aumentó la creatinina sérica y ejerció efectos beneficiosos sobre el peso corporal, presión arterial, lípidos y la alanina aminotransferasa (*evidencia de calidad moderada a baja*).

El análisis de 12 ECAs encontró un efecto beneficioso de SGLT2 sobre HbA1c en comparación con antidiabéticos orales (-0.20% -0.28 a 0.13; *evidencia de calidad moderada*).

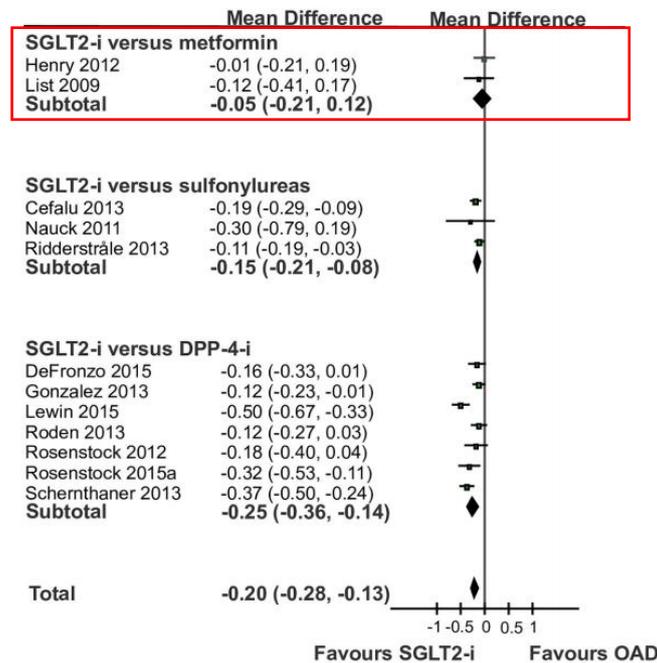


Fig 3. Change in glycosylated haemoglobin: forest plot of randomized controlled trials comparing sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2-i) versus oral antidiabetic drugs (OAD). The plot shows subgroups of trials assessing the different OAD.

²⁷ Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(5):446–56.

²⁸ List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(4):650–7.

Table 3. Number of included patients, mean difference and heterogeneity in meta-analyses of double blind, randomised controlled trials comparing SGLT2-i versus oral antidiabetic drugs.

SGLT2-i versus metformin	Total n	MD (CI)	I²(Q)%
Fasting plasma glucose (mmol/L)	526	-0.3 (-0.5; 0.0)	54.7
Body weight (kg)	530	-1.3 (-1.8; -0.7)	0.0
Systolic blood pressure (mmHg)	467	-3.8 (-6.8; -0.9)	28.5
Diastolic blood pressure (mmHg)	467	-1.9 (-3.3; -0.6)	0.0
Heart rate (bpm)	467	-0.7 (-2.2; 0.8)	0.0
Alanine aminotransferase (U/L)	457	-3.6 (-6.4; -0.7)	0.0
Creatinine (µmol/L)	456	0.3 (-1.5; 2.1)	0.0
SGLT2-i versus SU	Total n	MD (CI)	I²(Q)%
Fasting plasma glucose (mmol/L)	2,664	-0.2 (-0.5; 0.1)	93.3
Body weight (kg)	2,811	-4.4 (-4.7; -4.1)	0.0
Systolic blood pressure (mmHg)	2,804	-5.0 (-6.0; -4.0)	18.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	2,505	-2.5 (-3.1; -2.0)	0.0
HDL cholesterol (mmol/L)	2,478	0.10 (0.08; 0.12)	0.0
Triglyceride (mmol/L)	2,478	-0.06 (-0.15; 0.02)	0.0
LDL cholesterol (mmol/L)	2,477	0.16 (0.11; 0.21)	0.0
Creatinine (µmol/L)	1,500	-2.0 (-3.1; -0.9)	n/a
SGLT2-i versus DPP-4-i	Total n	MD (CI)	I²(Q)%
Fasting plasma glucose (mmol/L)	2,813	-0.6 (-0.7; -0.4)	76.6
Body weight (kg)	2,877	-2.5 (-2.6; -2.3)	0.0
Systolic blood pressure (mmHg)	2,884	-3.8 (-4.8; -2.7)	31.5
Diastolic blood pressure (mmHg)	2,884	-1.8 (-2.4; -1.2)	15.1
Heart rate (bpm)	1,995	-1.5 (-2.6; -0.4)	53.8
HDL cholesterol (mmol/L)	2,039	0.08 (0.06; 0.10)	0.0
Triglyceride (mmol/L)	2,047	-0.06 (-0.20; 0.09)	81.4
LDL cholesterol (mmol/L)	2,483	0.13 (0.07; 0.19)	0.0
Alanine aminotransferase (U/L)	1,571	-3.6 (-6.6; -0.6)	80.4
Creatinine (µmol/L)	2,150	-0.2 (-0.9; 0.6)	0.0

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SU, sulphonylureas; DPP-4-i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

STORGAARD H.²⁹ (2016)

Storgaard H et al, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis con el objetivo de describir los beneficios y riesgos asociados con el uso de los inhibidores SGLT2 en pacientes con diabetes tipo II. En este meta-análisis se encontró que los eventos cardiovasculares se registraron en 56 de 5438 pacientes asignados al azar a inhibidor SGLT2 versus 45 de 5263 aleatorizados a placebo (1.24, 0.86 a 1.81) o a antidiabéticos orales (0.78, 0.27 a 2.32). Otros eventos adversos fueron:

Eventos adversos serios:

- No se observaron diferencias entre los inhibidores de la SGLT2 versus placebo [RR=0.99; IC 95% 0.87 – 1.12 en 34 ECAs (10703 pacientes)] o versus otros antidiabéticos orales [RR=1.02; IC 95% 0.78 – 1.34 en 12 ECAs (6759 pacientes)].
- 5 pacientes asignados al azar a los inhibidores de SGLT2 y 6 pacientes asignados a placebo informaron hipoglucemia grave (RR=0.75; IC 95% 0.23 – 2.43 n=5077 pacientes).
- En los ensayos clínicos que compararon inhibidores SGLT2 versus sulfonilureas, ningún paciente versus 3 pacientes experimentó un evento hipoglucémico grave (RR=0.13; IC 95% 0.02 – 0.73 n=814).
- No se informaron casos de cetoacidosis.

²⁹ Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. (2016). Benefits and Harms of Sodium-Glucose CoTransporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 11(11): e0166125. doi:10.1371/journal.pone.0166125

- En total 32 de 3201 pacientes asignados a inhibidores de SGLT2 y 29 de 3223 asignados a placebo desarrollaron cáncer (RR=1.04; IC 95% 0.6-1.83 en 19 ECAs).
- Se informó un caso de cáncer de vejiga, en el brazo de placebo en un estudio con dapagliflozina.
- 6 de 2767 pacientes fueron diagnosticados con cáncer de mama en el brazo de inhibidor SGLT2 en comparación con 2 de 2789 pacientes en los grupos con placebo (RR=1.73; IC 95% 0.56-5.36 en 18 ECAs).
- Al analizar los ECAs que comparaban los inhibidores SGLT2 con otros antidiabéticos, 7 pacientes asignados a canagliflozina fueron diagnosticado con otros tipos de cáncer además de la vejiga o cáncer de mama (RR=2.41; IC 95% 0.69-8.37 en 2 ECAs).
- Un paciente asignado a canagliflozina desarrolló cáncer de mama y ninguno desarrolló cáncer de vejiga.

Eventos adversos no serios:

- En comparación con placebo el inhibidor de la SGLT2 se asoció con un mayor riesgo de infecciones del tracto urinario (1.14; IC 95% 1.0-1.3) e infecciones del tracto genital (4.34 IC95% 3.35-5.63).
- Los inhibidores del SGLT2 también se asociaron con un mayor riesgo de infección del tracto urinario en comparación con metformina (2.01; IC95% 1.01-3.98), pero no con sulfonilureas (1.05; IC 95% 0.84-1.31) o a inhibidores DPP4 (0.89; IC 95% 0.67-1.19).
- Los inhibidores SGLT2 se asociaron con un mayor riesgo de infecciones del tracto genital en comparación con metformina (4.48; IC 95% 1.76-11.42), sulfonilureas (5.41; IC 95% 3.64-8.03) e inhibidores DPP4 (3.69; IC 95% 2.42-5.63; $p < 0.00001$).
- Un análisis de 33 ECAs con 10440 pacientes encontró menos episodios de hipoglucemia no grave en el grupo placebo comparado con el grupo de inhibidores SGLT2 (1.11; IC 95% 1.03-1,2).
- En el análisis de subgrupos se mostró que hay mayor riesgo de hipoglucemia con canagliflozina (1.53; IC 95% 1.15 - 2.03).
- Dapagliflozina (1.07; IC95% 0.95 - 1.19) y empagliflozina (1.03; IC95% 0.9 - 1.19) no aumentaron el riesgo de hipoglucemia no grave.
- Los inhibidores SGLT2 se asociaron con un menor riesgo de hipoglucemia no grave en comparación con sulfonilureas (0.16; IC95% 0.11 - 0.22), pero no en la comparación con metformina (0.5; IC 95% 0.18 - 1.43) o con los inhibidores DPP-4 (1.00; IC 95% 0.49 - 2.02).
- En el grupo de inhibidores SGLT2, los participantes experimentaron más efectos adversos relacionados con el fármaco (1.45; IC 95% 1.27 - 1.66) y discontinuaron del tratamiento (1.28; IC 95% 1.08 - 1.51) en comparación con el placebo.

b. AGENCIAS REGULADORAS

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) (2017)³⁰

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, teniendo en cuenta las conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de empagliflozina y empagliflozina/metformina.

El titular de la autorización de comercialización ha presentado una revisión acumulativa actualizada de infecciones complicadas de tracto urinario en el informe periódico de seguridad (PSUR), esta revisión incluye información sobre ensayos clínicos y fuentes posteriores a la comercialización.

³⁰ European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). EMA/19602/2018. 2017



El resumen actual de las características de empagliflozina y empagliflozina/metformina incluye una advertencia sobre infecciones complicadas del tracto urinario (incluida una recomendación de interrupción temporal de empagliflozina en pacientes con infección urinaria complicada) y se incluye la infección urinaria como reacción adversa a medicamentos con frecuencia común.

En relación con otros inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) autorizados en Europa (canagliflozina y dapagliflozina), la información sobre pielonefritis y urosepsis se refleja en la información de ambos productos.

c. SINOPSIS

PRESCRIRE (2017)³¹

La revista francesa Prescrire hace una revisión de las gliflocinas y su relación con la insuficiencia renal, en esta revisión indica que en junio de 2016, la agencia de medicamentos de EE.UU. publicó una revisión de informes de insuficiencia renal para gliflozina según su base de datos de farmacovigilancia.

Entre marzo del 2013 y octubre del 2015 se registraron 101 casos de insuficiencia renal aguda suficientemente detallados para confirmar el diagnóstico y demostrar una relación cronológica con el uso de canagliflozina (73 casos) y dapagliflozina (28 casos). 96 pacientes entre 28 y 79 años de edad (edad media 57 años) fueron hospitalizados, 22 en cuidados intensivos. 4 pacientes murieron durante la hospitalización, 2 de los cuales fueron cardiacos, 15 pacientes fueron dializados, de los cuales 3 tenían antecedentes renales. En 58 casos la insuficiencia renal se produjo dentro de un mes de iniciar gliflozina. En 78 casos la gliflozina se suspendió. Se observó una mejoría en 56 pacientes. 3 tuvieron secuelas, 51 pacientes recibieron también un inhibidor de la ECA, 26 recibieron un diurético y 6 un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). 10 pacientes tuvieron antecedentes de enfermedad renal.

La insuficiencia renal es un efecto adverso conocido de la gliflozinas, incluida la empagliflozina. En la práctica se encuentra justificado controlar la función renal de los pacientes que usan una gliflozina, y tener en cuenta su riesgo renal en el manejo de las interacciones medicamentosas.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. CONSUMO

No se encontraron consumos de los medicamentos empagliflozina, dapagliflozina, ni linagliptina en el reporte realizado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud³² de diciembre 2016 a noviembre 2017 (12 meses).

³¹ La Revue Prescrire. Gliflozines: insuffisances rénales. Febrero 2017. Tome 37 N° 400 pag 105

³² DIGEMID/MINSA. Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. Unidad Funcional de Acceso a Medicamentos- DIGEMID



b. COSTOS

Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas						
	Empagliflozina 25mg tableta	Dapagliflozina 10mg tableta	Linagliptina 5mg tableta	Metformina 850mg tableta	Metformina 500mg tableta	Glibenclamida 5mg tableta
Posología	Dosis máxima diaria: 25mg	Dosis máxima diaria: 10mg	Dosis máxima diaria: 5mg	Dosis diaria: 850mg 2 v/día	Dosis diaria: 500mg 2 v/día	Dosis máxima diaria: 20mg
Precio Unitario (S/.)	7.41	6.95	3.85	1.25 0.06	1.00 0.58	0.10 0.03
Costo diario (S/.)	7.41	6.95	3.85	2.50 0.12	2.00 1.16	0.40 0.12
Costo mensual (S/.)	222.30	208.50	115.50	75.00 3.60	60.00 34.80	12.00 3.60

Fuente: Mediana de los precios del sector privado y público del Observatorio de Precios del Ministerio de Salud

IX. CONCLUSIÓN

En la revisión de la evidencia respecto a los medicamentos empagliflozina tableta, dapagliflozina tableta y linagliptina tableta para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes tipo II en monoterapia para reducir los eventos cardiovasculares, no se encontró en las guías de práctica clínica, sumarios o evaluaciones de tecnología sanitaria información en el que se haya comparado los medicamentos SGLT2 con metformina o glibenclamida en la indicación solicitada. Así mismo en la revisión y análisis de la información (meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados), para dar respuesta a la pregunta clínica planteada, se encontró solo un ensayo clínico controlado aleatorizado en el que se compara dapagliflozina con metformina, cuyo resultado señala que no existen diferencias significativas en los eventos cardiovasculares evaluados.

Por lo tanto, en base a la revisión y análisis de la evidencia respecto a los medicamentos Empagliflozina tableta, Dapagliflozina tableta y Linagliptina tableta para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes tipo II en monoterapia para reducir los eventos cardiovasculares, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por no existir hasta el momento de la evaluación de estos medicamentos, evidencia disponible que demuestre mayores beneficios de eficacia, seguridad que las alternativas existentes en el PNUME vigente.