

Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2

2016 - 2017

ÍNDICE

AUTORES DE DOCUMENTO	4
RECOMENDACIONES DE GUÍA	6
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud	8
1.2 Alcance de la Guía	9
1.3 Objetivos de la guía	9
1.4 Declaración de Intención	9
2. MÉTODOS	11
2.1 Búsqueda de Evidencia	12
2.2 Síntesis de evidencia y evaluación de la certeza de la evidencia	13
3. RECOMENDACIONES	14
3.1 Primera línea de tratamiento	15
3.2 Segunda línea de tratamiento	29
3.3 Tercera línea de tratamiento	37
REFERENCIAS	40

AUTORES DE DOCUMENTO

Coordinador de Documento: Magdalena Walbaum Garcia. Profesional Asesor Departamento Enfermedades no Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.

Grupo Colaborador (Panel)

- Carmen Gloria Aylwin. Diabetóloga Hospital Dipreca, Profesora Facultad de Medicina Universidad de los Andes, Presidente Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.
- Carmen Gloria Bezanilla. Diabetóloga. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes
- Alberto Maíz. Médico, Profesor Titular Jefe Programa Postítulo Nutrición y Diabetes, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Ada Cuevas. Médico Nutriólogo, Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes. Senior Board International Atherosclerosis Society.
- Felipe Pollak. Médico, Profesor Asociado Departamento Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Gonzalo Godoy. Diabetólogo Hospital del Salvador y Clínica Alemana. Académico Universidad de Chile.
- Soledad Cáceres. Geriatra. Sociedad Geriatría y Gerontología.
- Roberto Amador. Farmacéutico Clínico PUC, Encargado de Farmacovigilancia, Hospital del Salvador, SSMO.
- Carmen Solís. Médico. Asociación de Diabéticos de Chile.
- María Ester Aylwin. Médico, Referente Técnico Adulto y Adulto Mayor de la Dirección de Atención Primaria, SSMC.
- Carolina Carrasco. Enfermera MBA en salud, Asesora Técnica del área del Adulto y Adulto Mayor de la Dirección de Salud de la I. Municipalidad de Maipú.
- Patricia Morgado. Enfermera Matrona. Asesora Técnica Fundación Instituto Nacional de Heridas. Directorio Sociedad Chilena de Hipertensión.
- Catherine de la Puente. Profesional Asesor Departamento Evaluación de Tecnologías en Salud, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud.

Asesoría Metodológica

- Patricia Kraemer Gómez. Profesional Asesor Departamento Secretaría Técnica AUGE. División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.
- Carolina Mendoza Van der Molen. Profesional Asesor Departamento Secretaría Técnica AUGE. División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.

Asesoría Externa

- Francisco Martínez. Químico Farmacéutico, Coordinador de Atención Farmacéutica. Corporación Municipal de Salud, Educación y Atención de Menores de Puente Alto.

Grupo Editor

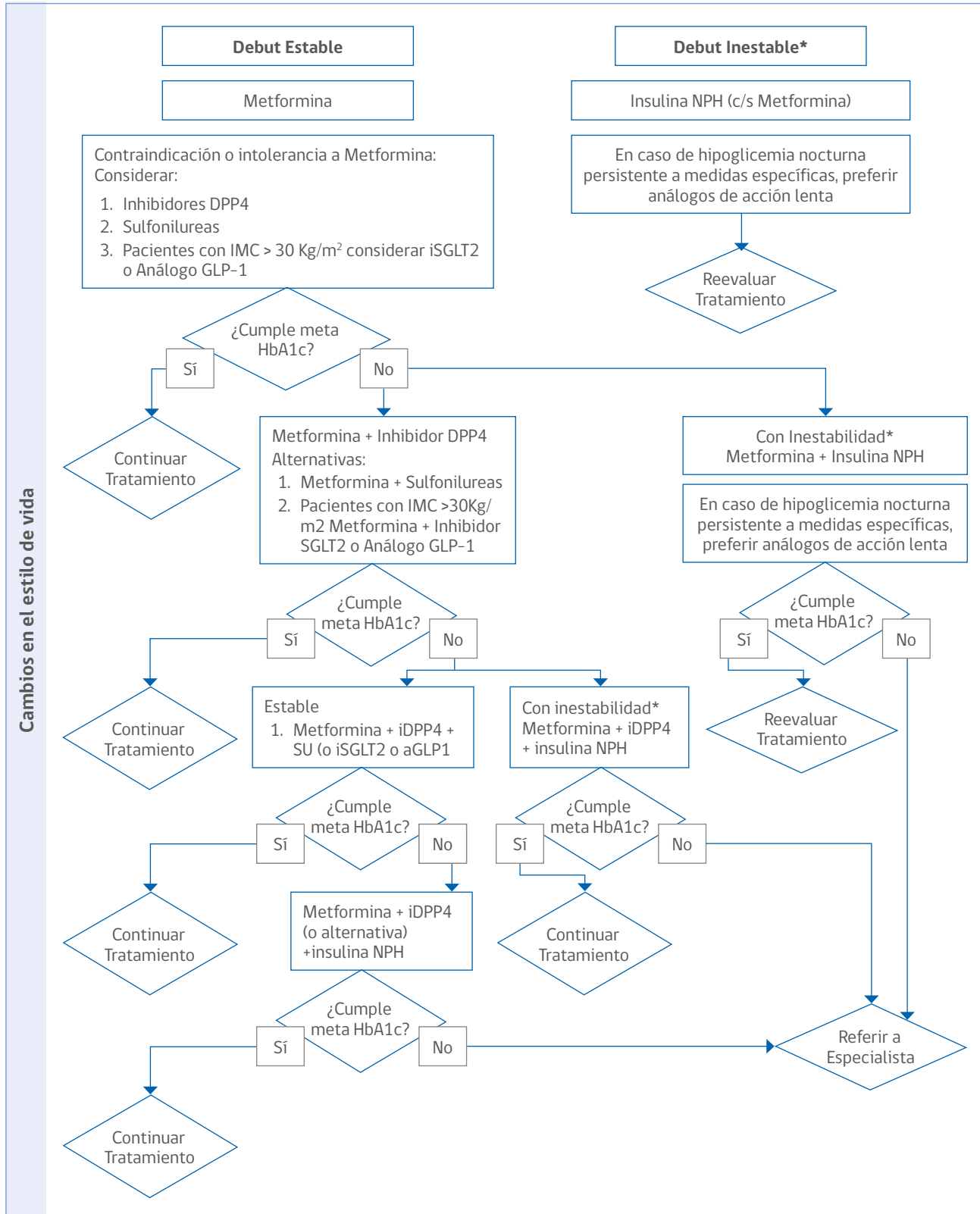
- Mélanie Paccot. Médico, Jefe Departamento Enfermedades no Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.
- Ignacio Diaz. Médico, Profesional Asesor Departamento Enfermedades no Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.
- La declaración de conflictos de interés se encuentra disponible en los Suplementos.

Se agradece la asesoría metodológica general del Sr. Cristián Mansilla, Profesional Asesor Departamento Evaluación de Tecnologías en Salud, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud.

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 hipoglicemiantes 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

Algoritmo



*Debut Inestable/Inestabilidad: Sintomático (poliuria, polidipsia, baja de peso) y Glicemia >300 mg/dL o HbA1c >9%.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

La Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 es un trastorno metabólico de carácter multisistémico, causado por varios factores que provocan un mal funcionamiento en la captación de insulina o de la secreción de esta, llevando a una hiperglicemia crónica que en el tiempo pone a la persona en riesgo de complicaciones macro y microvasculares específicas asociadas con la enfermedad [3].

La DM es un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares (ECV), doblando el riesgo de sufrir alguna de estas. Las complicaciones macrovasculares, enfermedad coronaria, ataque cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, son responsables de la mayor parte de las muertes en estos pacientes [4]. Además es la principal causa de retinopatía diabética y discapacidad a largo plazo.

Según el último informe de la Federación Internacional de Diabetes, su incidencia y prevalencia continúan aumentando masivamente a nivel mundial. Actualmente 387 millones de personas tienen esta enfermedad y se espera que para el 2035 exista un aumento del 55% en la prevalencia mundial, alcanzando los 592 millones de personas [5].

La DM tipo 2 es una de las patologías con mayores índices de muerte prematura en la mayoría de los países desarrollados y en vías de desarrollo, causando 5.1 millones de muertes en el 2013.

En Chile, al comparar la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2003 con la del 2009-2010, se pudo evidenciar un incremento en la prevalencia de un 6,3% a un 9,4% respectivamente [6].

A diferencia de lo que se describe a nivel internacional, en donde la mitad de aquellos con la enfermedad desconoce su condición, en Chile según datos de la ENS 2009-2010 sobre el 85% de las personas que tiene DM lo sabe; el problema radica en que solo un 34,32% de los afectados logra cifras de HbA1c menores a 7%.

1.2 Alcance de la Guía

Población y escenario clínico a los que se refiere la guía

Si bien la cobertura del tratamiento farmacológico es para toda la población mayor de 15 años con diagnóstico de DM tipo 2, la evidencia disponible solo incluye a individuos mayores de 18 años con diagnóstico de DM tipo 2, por ende las recomendaciones se basan en esta población.

No incluye el manejo clínico de las complicaciones de la DM, diabetes pre-gestacional y gestacional.

Aspectos clínicos incluidos y excluidos en la guía

Se incluye el tratamiento farmacológico de la DM tipo 2.

La actualización de la guía no incluye prevención, tamizaje, tratamiento no farmacológico ni control de las complicaciones de la DM tipo 2.

Usuarios de la guía

Esta guía de práctica clínica está dirigida al equipo de salud multidisciplinario: médicos, enfermeras, nutricionistas, químicos farmacéuticos, kinesiólogos, psicólogos, técnicos paramédicos, responsables de la atención ambulatoria de las personas con DM tipo 2.

1.3 Objetivos de la guía

Entregar recomendaciones para apoyar a los equipos de salud en la toma de decisiones clínicas respecto del tratamiento farmacológico en pacientes adultos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, basadas en la mejor evidencia científica disponible y el consenso de expertos.

1.4 Declaración de Intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer los estándares de cuidado individuales para cada paciente, los cuales solo pueden ser determinados por profesionales capaces de tomar decisiones apropiadas según las circunstancias de cada paciente, de acuerdo a su consentimiento o el de su cuidador. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en el tratamiento de cada paciente. No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía sean debidamente descritas y fundamentadas en los registros del paciente.

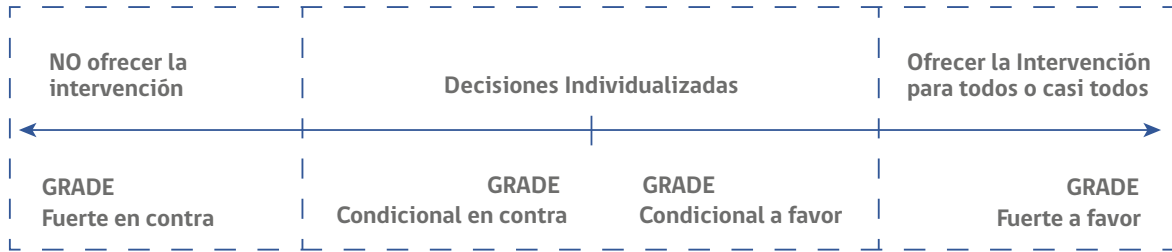
Vigencia y actualización de la guía

Esta guía será sometida a revisión cuando surja evidencia científica que se considere como relevante.

Cómo usar esta guía

Esta guía clínica reemplaza las recomendaciones de tratamiento farmacológico y de metas de compensación para adultos mayores definidas en la Guía de Práctica Clínica de Diabetes Mellitus tipo 2 2009 [7]. El resto de capítulos e indicaciones de dicho documento siguen estando vigentes.

Las recomendaciones de esta guía fueron elaboradas de acuerdo al sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [8], el cual distingue recomendaciones fuertes y condicionales.

Figura 1: Dirección y fuerza de las recomendaciones según el sistema GRADE

La determinación del nivel de certeza se realiza a través de una evaluación sistemática y transparente del diseño de los estudios incluidos, de las limitaciones de este cuerpo de evidencia o de las circunstancias especiales que pueden aumentar nuestra confianza en los estimadores.

Las recomendaciones fuertes y condicionales tienen distintas implicancias para los pacientes y los clínicos, como se describe en la siguiente tabla.

IMPLICANCIAS	RECOMENDACIÓN FUERTE	RECOMENDACIÓN CONDICIONAL
Para el paciente	Todos o casi todos los pacientes informados van a elegir seguir la recomendación.	La mayoría de los pacientes informados van a elegir seguir la recomendación, pero una proporción pudiera rechazarla.
Para el clínico	Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en todos en casi todos los casos. No se requiere una evaluación detallada de la evidencia que la soporta. Tampoco es necesario discutir detenidamente con los pacientes este tipo de indicaciones.	Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en la mayoría de los casos, pero se requiere considerar y entender la evidencia en que se sustenta la recomendación. Asimismo, distintas opciones pueden ser adecuadas para distintos pacientes, por lo que el clínico debe hacer un esfuerzo para ayudar a los pacientes a escoger una opción que sea consistente con sus valores y preferencias.

2. MÉTODOS

Las preguntas clínicas de esta guía fueron seleccionadas por el panel de expertos y el equipo metodológico. Las preguntas consensuadas fueron:

Pregunta Metas de Compensación
2. En personas adultas mayores frágiles con Diabetes Mellitus 2, ¿Debería fijarse como meta de tratamiento una HbA1c <7% o HbA1c <8%?
Preguntas Primera Línea Tratamiento Farmacológico
3. En personas adultas con Diabetes Mellitus 2, con contraindicación o intolerancia al uso de Metformina ¿Debería indicarse tratamiento con Sulfonilureas o Inhibidores de DPP4 como tratamiento de primera línea?
4. En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 con contraindicación o intolerancia al uso de Metformina, ¿Debería indicarse tratamiento con Glibenclamida o alguna otra Sulfonilurea (Gliclazida, Glimepirida o Glipizida) como tratamiento de primera línea?
5. En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 con contraindicación o intolerancia al uso de Metformina, ¿Debería indicarse tratamiento con Inhibidores de DPP4 o Inhibidores de SGLT2 como tratamiento de primera línea?
6. En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 con contraindicación o intolerancia al uso de Metformina, ¿Debería indicarse tratamiento con Inhibidores de DPP4 o Análogos de GLP-1 como tratamiento de primera línea?
Preguntas Segunda Línea Tratamiento Farmacológico
7. En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia, ¿Debería indicarse como tratamiento de segunda línea la combinación de Metformina con Sulfonilureas o Metformina con Inhibidores de DPP4?
8. En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia, ¿Debería indicarse como tratamiento de segunda línea la combinación de Metformina con Sulfonilureas o Metformina con Análogos de GLP-1?
9. En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia, ¿Debería indicarse como tratamiento de segunda línea la combinación de Metformina con Sulfonilureas o Metformina con Inhibidores de SGLT2?
Preguntas Tratamiento con Insulina
10. ¿Cuáles son los criterios para iniciar insulina en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2?
11. En personas adultas con Diabetes Mellitus 2, ¿Se debería indicar tratamiento con Análogos de insulina o NPH?

No se consideraron en esta Guía de Práctica Clínica los siguientes fármacos:

- Acarbosa
- Tiazolidinedionas
- Metiglinidas

Los desenlaces críticos e importantes seleccionados fueron propuestos por la coordinadora de la Guía y el panel de expertos. Mediante votación, el panel clasificó la importancia de los desenlaces obteniendo la siguiente clasificación:

DESENLACES DE META DE HBA1C	PUNTAJE (MEDIANA)	CLASIFICACIÓN
Mortalidad	9	Crítico
Hipoglicemia	9	Crítico
Adherencia al tratamiento	5	Importante

DESENLACES DE TRATAMIENTO	PUNTAJE (MEDIANA)	CLASIFICACIÓN
Mortalidad	9	Crítico
Control glicémico	9	Crítico
Hipoglicemia	9	Crítico
Cambios de peso	7	Crítico
Adherencia al tratamiento	5	Importante
Efectos Gastrointestinales adversos	5	Importante

2.1 Búsqueda de Evidencia

2.1.1 Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

2.1.1.1 Estrategia de Revisión: se revisaron las siguientes bases de datos:

- Tripdatabase
- EBSCO
- National Guideline Clearing House
- Canadian Medical Association
- The National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- UK Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Australia-Clinical Practice Guidelines Portal
- New Zealand -Guidelines Group.

2.1.1.2 Los términos de búsqueda utilizados fueron: Oral treatment, treatment, management, Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetics. Se incluyeron guías publicadas entre enero del 2009 y junio del 2016. Los idiomas incluidos fueron el inglés y español.

2.1.1.3 Como resultado se encontraron 8 GPC, de las cuales se seleccionaron 7 por responder a 1 o más de las preguntas clínicas:

- IDF Global guideline for type 2 Diabetes (2012)[9].
- IDF Global Guideline for managing older people with type 2 diabetes (2013) [10].
- American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes (2015) (2017) [11-13].
- Type 2 diabetes in adults. Type 2 diabetes in adults: management. National Institute for Health and Care Excellence (2015) [14].

- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines (2013, 2016) [15, 16].
- Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes. Management algorithm (2016) [17].
- General practice management of type 2 diabetes - 2014-15. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia (2014) [18].

2.1.2 Búsqueda de Revisiones sistemáticas: para las preguntas con comparaciones directas de fármacos se utilizaron los criterios de búsqueda detallados en la Guía NICE, en Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update y en la guía ICER sobre tratamiento en diabetes [14, 19, 20].

2.1.2.1 Estrategia de revisión: Se revisaron las bases de datos:

- Epistemonikos.
- Cochrane Database of Systematic Reviews.
- Tripdatabase.
- MEDLINE Complete.
- Embase.

2.1.2.1 Diseño de los estudios incluidos: Meta-análisis o revisiones sistemáticas de Estudios Clínicos Randomizados (RCT) y Observacionales realizados en humanos con diagnóstico clínico de Diabetes Mellitus tipo 2. Se consideraron revisiones sistemáticas publicadas entre enero del 2009 y junio del 2016. Los idiomas incluidos fueron el inglés y español.

2.2 Síntesis de evidencia y evaluación de la certeza de la evidencia

Se incluyeron en la síntesis de evidencia las revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados y observacionales que evaluaban las comparaciones de fármacos que se establecieron en cada pregunta clínica. Posteriormente se desarrollaron tablas de resumen de evidencia siguiendo la metodología GRADE. Estas tablas incluyen una evaluación de la certeza en la evidencia para cada desenlace. La evaluación de la certeza en la evidencia, de acuerdo a GRADE, se evalúa para el conjunto de estudios que proveen evidencia sobre un desenlace. La certeza en la evidencia puede ser alta, moderada, baja o muy baja.

Tabla 1: Niveles de evidencia según el sistema GRADE

CALIDAD	DEFINICIÓN
Alta	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Moderada	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente.
Baja	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Muy baja	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.

3. RECOMENDACIONES

Tratamiento Farmacológico

Según el Consenso “Enfoque de Riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares” [4], la DM, en consideración que las complicaciones cardiovasculares son responsables del 70% de las defunciones en este grupo de personas [4], es clasificada como un factor de riesgo mayor e independiente para las enfermedades cardiovasculares y por lo tanto las personas con esta patología se clasifican como de alto riesgo cardiovascular.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la placa de ateroma formada en las personas con DM tiene un contenido lipídico mayor asociado a cambios inflamatorios [21]. Esto se traduce en una mayor incidencia de eventos CV, a menor edad, mayor letalidad y peor pronóstico que en las personas que no padecen esta enfermedad [22, 23]. Aun cuando el riesgo de las personas con DM es variable, a nivel internacional se ha optado por clasificar a estas personas como de alto RCV.

Sumado a esto, la DM tipo 2 es una patología progresiva, caracterizada por una hiperglicemia crónica como el resultado de la disminución de la secreción de insulina, aumento de la resistencia, o ambas.

La minoría de personas logran mantener los niveles de glucosa sanguínea controlada por periodos extensos de tiempo solamente con las medidas no farmacológicas que buscan lograr cambios en el estilo de vida y que comprenden intervenciones alimentarias y programas de actividad física [10]. Estas son fundamentales para el control de la enfermedad y normalmente se utilizan como parte del manejo terapéutico; pero se hace necesaria la indicación de medicamentos para un control adecuado y permanente de la glucosa sanguínea en las personas con Diabetes Mellitus tipo 2.

La elección de estos, el orden y combinación con que se prescriben para el tratamiento va en estrecha relación con: la prevención del posible daño micro y macrovascular, el adecuado control glicémico, el riesgo de efectos secundarios y la evaluación de los inconvenientes tales como costos y preferencias de los pacientes.

Los beneficios, efectos adversos y costo-efectividad de los diferentes medicamentos difieren entre las familias farmacológicas y, en menor medida, entre los fármacos de una misma familia. Las preguntas clínicas abordadas en esta guía buscan orientar en la selección del tratamiento farmacológico más adecuado para personas con DM tipo 2, tomando en consideración las características individuales de los pacientes, la presencia de comorbilidades, la edad y el estado nutricional.

3.1 PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

La Metformina, de la familia de las biguanidas, sigue siendo el fármaco de elección en todas las etapas o líneas de tratamiento [9, 11, 14-17, 24] por su efectividad en bajar la glicemia, baja incidencia en efectos secundarios, bajo riesgo de hipoglicemia, beneficio demostrado en pacientes con sobrepeso y reducción del riesgo cardiovascular [25].

Mecanismo de acción: Existen múltiples mecanismos farmacológicos identificados en la Metformina, siendo los principales la activación de la enzima AMPK y la inhibición de la señalización del Glucagón. Todos estos mecanismos generan un aumento de la recaptación de glucosa y almacenamiento de glucógeno en el músculo esquelético, disminución de la producción de glucosa a nivel hepático, disminución de la absorción de glucosa a nivel intestinal, disminución de la oxidación de ácidos grasos libres y un aumento en la síntesis de receptores de insulina, entre otros [9, 11, 14-17, 24].

Efecto clínico: debido a los mecanismos anteriormente descritos, la Metformina disminuye los estados hiperglicémicos, con un riesgo muy bajo de Hipoglicemias. Esto resulta en una disminución de la HbA1c en personas con DM tipo 2 de entre 1 y 2%, dependiendo de la dosis. También genera una disminución del peso corporal de entre 0,5 y 2 Kg en promedio, o al menos una mantención del peso en usuarios obesos [9, 11, 14-17, 24].

La dosis de Metformina debiese ser reducida a la mitad en Enfermedad Renal Crónica etapa 3b-5 (VFG < 45 ml/min) por el riesgo aumentado de complicaciones severas (Insuficiencia Renal Aguda, acidosis láctica) [9, 11, 14-17, 24].

Las contraindicaciones absolutas a Metformina, relacionadas con un aumento importante de la incidencia de acidosis láctica, son:

- Enfermedad renal crónica avanzada (VFG < 30 ml/min).
- Enfermedad hepática avanzada.
- Insuficiencia cardíaca severa o en crisis aguda.

En consideración de lo anterior, las preguntas consideradas en la Guía entregan recomendaciones sobre los medicamentos de elección frente a contraindicación o intolerancia al uso de Metformina como fármaco de primera línea.

Recomendación 1

En personas adultas mayores frágiles con Diabetes Mellitus 2, ¿Debería fijarse como meta de tratamiento una HbA1c <7% o HbA1c <8%?

Una meta razonable de hemoglobina glicosilada (HbA1c) para la mayoría de las personas adultas con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 es menor a 7%. Sin embargo se puede considerar una meta más estricta (menor a 6.5%) en individuos seleccionados (pacientes con DM2 de pocos años de duración, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y con larga expectativa de vida), siempre que puedan alcanzarla sin aumentar significativamente el riesgo de hipoglicemia, polifarmacia u otros asociados a la terapia [11, 14].

Asimismo, metas menos exigentes pueden ser apropiadas para pacientes con DM2 de larga data, adultos mayores, historia de hipoglicemia severa, complicaciones avanzadas de la DM2 u otras comorbilidades.

En Chile, la población adulta mayor de 65 años con diabetes aumentó de 15.2 a 25.8% entre los años 2003 y 2009-2010 [6]. Este aumento en población de mayor riesgo de complicaciones y las nuevas guías publicadas en relación a este tema [10, 11, 13, 14], justifica la diferenciación de metas terapéuticas en estos pacientes.

Resultados

Para las personas adultas, mayores de 65 años con DM2 que cumplen criterios de fragilidad, no existe evidencia clara sobre los beneficios de fijar la meta de tratamiento en HbA1c menor a 8%. Solo se encontraron 4 estudios primarios que evaluaban y diferenciaban la meta de tratamiento de HbA1c según la edad, los años de duración de la enfermedad y según la condición cardiovascular y daño microvascular [26-29], Anexo 2. Los resultados mostraban que la mortalidad por cualquier causa y por causas cardiovasculares aumenta a medida que aumentan los niveles de HbA1c basal partiendo de HbA1c 7%, pero estos no fueron concluyentes, ya que no se mostraba una tendencia clara con respecto al aumento de la HbA1c como meta de control. Además la población estudiada, no se diferenciaba por los criterios de fragilidad que se consideraron y era población más joven que la considerada para esta pregunta.

Al evaluar la evidencia de las Guías Clínicas y Consensos que abordaron la meta de tratamiento para este grupo etario, las recomendaciones entregadas diferenciaban por el estado general de la persona (fragilidad y presencia de comorbilidades) y duración de la enfermedad más que por la edad, Suplementos, Tabla 1 [10, 11, 13, 14, 18, 24, 25, 30-38]. Existe discrepancia entre las guías revisadas sobre la meta de tratamiento en este grupo de pacientes, existiendo además diversos criterios de clasificación de fragilidad.

En consideración de lo expuesto, el panel decidió llegar a un consenso de expertos para definir tanto los criterios de fragilidad como las metas de HbA1c.

Se consideró como criterios de fragilidad para el tratamiento de la DM2 si la persona presenta al menos una de las siguientes características:

- Mayor de 75 años.
- Comorbilidades crónicas significativas.
- Desnutrición (Indicador de Masa Corporal < 23).

- Dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel \leq 60).
- Expectativa de vida menor a 5 años.
- Caídas frecuentes.
- Depresión severa.
- Deterioro cognitivo moderado a severo.
- Alto riesgo social y económico.

RECOMENDACIÓN

El Grupo de Expertos, como consenso, recomienda fijar la meta de tratamiento en personas adultos mayores frágiles con Diabetes Mellitus 2 en HbA1c $<8\%$.

Comentarios: Para personas adultas mayores con Diabetes Mellitus 2 con estado de salud muy complejo, comorbilidades crónicas en etapa terminal, declinación funcional o cognitiva severa, se debe evitar hiperglicemia sintomática con una meta de HbA1c $<8,5\%$.

Tabla 1: Resumen de las Recomendaciones para metas de HbA1c en adultos mayores con Diabetes Mellitus 2

ESTADO DEL PACIENTE	HbA1c
Saludable, independiente (pocas comorbilidades, con integridad funcional y cognitiva)	7-7,5 %*
Frágil	$<8\%$
Estado de salud muy complejo (comorbilidades crónicas en etapa terminal, declinación funcional o cognitiva severa)	$<8,5\%$ **

*Puede considerarse una meta menor en pacientes saludables, con expectativa de vida de más de 10 años, sin tendencia a hipoglicemia y que la meta se logre con terapia simple y con uso de fármacos con bajo riesgo de hipoglicemia.

**En paciente con cuidados al fin de la vida el objetivo es evitar hiperglicemia sintomática.

Recomendación 2

En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina, ¿Debería indicarse tratamiento con Sulfonilureas o Inhibidores de DPP4 como tratamiento de primera línea?

Para esta pregunta se consideró como Población a los adultos con Diabetes Mellitus 2 con contraindicación o intolerancia al uso de Metformina. Como Intervención al tratamiento con Sulfonilureas y como Comparación al tratamiento con Inhibidores de DPP4.

A continuación se detalla los resultados de las búsquedas sistemáticas de acuerdo a los desenlaces definidos como críticos e importantes, Tabla 2.

Control glicémico

En relación al control glicémico, se encontraron 4 estudios controlados aleatorizados [39-42] que compararon Glipizida o Glimепirida con Sitagliptina o Linagliptina. Dos de estos estudios [40, 41] mostraron mayor disminución de la HbA1c en los pacientes que fueron tratados con Sulfonilureas (diferencia entre grupos de HbA1c de -0.22% y -0.28%), aunque no fue estadísticamente significativa. Arjona Ferreira et al. [39] comparó Glipizida con Sitagliptina pero con diferencias de dosificación (se alcanzó dosis máxima de Sitagliptina y sub-máxima de Glipizida), sin mostrar diferencias significativas en la HbA1c entre los grupos de individuos estudiados. Los estudios no se combinaron en un meta-análisis por existir diferencias en las dosis utilizadas y en la población de estudio.

Mortalidad

Al evaluar la mortalidad, Arjona Ferreira et al. [39] mostró evidencia sobre mortalidad comparando estas dos familias de fármacos con 58 semanas de seguimiento. En este estudio se reportaron 7 muertes (de 212 participantes, 3.3%) para los pacientes tratados con Glipizida y de 3 muertes (de 210, 1.4%) para los tratados con Sitagliptina sin reportar un análisis estadístico donde se mostrara una posible diferencia significativa entre fármacos. No se encontró evidencia que evaluara la mortalidad durante periodos de seguimientos más largos para esta comparación directa de fármacos, por lo que no se puede concluir fuertemente sobre el efecto de ambas familias de fármacos para este desenlace. El meta-análisis de Rados et al. [43], comparó la mortalidad de las Sulfonilureas con las demás familias de hipoglicemiantes (sin hacer diferencia entre familias de fármacos) de estudios aleatorizados y no encontraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas y por causas cardiovasculares. Sin embargo en este estudio no se realizaron comparaciones dirigidas por familias de fármacos, limitando la utilización de este para la presente Guía.

Hipoglicemia

Se identificaron 5 estudios controlados aleatorizados [39-42, 44] que mostraron mayores eventos de hipoglicemia en los pacientes tratados con Sulfonilureas (Glipizida o Glimепirida) con rango de OR 3.8 a 12.4 que con los Inhibidores de DPP4. En todos los estudios se encontraron diferencias significativas para las hipoglicemias leves, moderadas y totales. Sin embargo, por diferencias de dosificación y de tiempo de seguimiento no se agruparon los estudios en meta-análisis, sino que se analizaron de manera independiente. Para el desenlace de hipoglicemias severas no se encontraron diferencias significativas entre las comparaciones entre las familias de fármacos. Sin embargo, el tiempo de seguimiento de los estudios incluidos fue corto, y ninguno de estos estudios incluyó la Glibenclamida como fármaco comparador, pudiendo significar un sesgo ya que esta es la Sulfonilurea que presenta el más alto riesgo de hipoglicemia.

Aumento de peso

Los estudios de Barnett et al., Scott et al. y Arjona-Ferreira et al. [39–41] reportaron una disminución de peso en los pacientes tratados con iDPP4 (Sitagliptina y Linagliptina) de alrededor 0.4 kg y un aumento de peso en cerca de 1.2 kg para los pacientes que fueron tratados con Sulfonilureas (diferencia de la media entre los grupos de 0.9 a 1.8 kg). En cambio Foley et al. [42] reportó un aumento de peso de 0.8 ± 0.2 kg en los pacientes tratados con Vildagliptina y de 1.6 ± 0.2 kg en el grupo tratado con Gliclazida, $p < 0.01$. No se combinaron estos estudios en un meta-análisis para este desenlace por diferencias en la dosificación utilizada de fármacos y en población estudiada.

Efectos adversos gastrointestinales (GI)

En relación a los efectos GI se identificaron tres estudios [39, 40, 42]. No se reportaron diferencias significativas en dolor abdominal, diarrea ni vómitos. En uno de estos estudios [39] se encontraron diferencias significativas ($p=0.025$) en la cantidad de náuseas entre fármacos, siendo mayor en el grupo tratado con Glipizida comparado con el grupo de Sitagliptina (sin embargo no reportaron el número total de eventos pudiendo significar sesgo en el reporte de los resultados).

Tabla 2: Comparación directa entre Sulfonilureas versus Inhibidores DPP4

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE SUJETOS)	EFEECTO RELATIVO (IC 95%)	RESUMEN HALLAZGOS	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
Control glicémico (HbA1c)	4 estudios (2363)	Diferencia de la media entre grupos de: -0.13%, -0.22% y -0.28% a favor de SU	Existen diferencias de dosis y de población estudiada. Tres estudios favorecieron SU y el tercero sin DS entre ellos.	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Mortalidad	1 estudio (426)	SU: 7 muertes/212, 3.3%. iDPP4: 3 muertes/210, 1.4%.	Inhibidores de DPP-4 favorecidos por menor mortalidad de corto plazo (58 semanas).	⊕⊕⊕⊕ Baja
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	5 estudios (2157)	Rango en OR: 3.8-12.4 para las SU. Rango en RD: 6%-15% mayor para las SU.	Inhibidores de DPP-4 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Hipoglicemia Severa	3 estudios (1715)	SU: 6 eventos/212 pacientes, 2.8%. iDPP4: 3 eventos/210 pacientes, 1.4%. En otros estudios no se encontraron eventos.	Inhibidores de DPP-4 presentaron menos eventos de hipoglicemia severa en un estudio.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Aumento de peso (Kg)	4 estudios (2363)	Rango diferencia de la media 0.9-1.8 kg SU: media +1,2 y +1,6 kg iDPP4: media -0,4 y +0,8 kg.	Inhibidores de DPP-4 favorecidos. Existen diferencias de dosis entre los grupos y población.	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Efectos adversos GI	3 estudios (1745)	Un estudio reportó menor náuseas en iDPP4 ($p=0.025$). Otros estudios sin SD en Efectos GI.	No se favorece ningún fármaco.	⊕⊕⊕⊕ Baja

SU: Sulfonilureas. GI: Gastrointestinales.

IC: Intervalo de Confianza (95% IC) GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (ver recuadro). OR: Odds Ratio. RD: diferencia de riesgo. NR: No reportado. NA: No aplica. DS: diferencia significativa

Tabla completa en Suplementos.

Costo efectividad

Se consideró el estudio de costo efectividad realizado por la guía NICE [14] donde se evaluaron diferentes fármacos como monoterapia, entre los cuales se consideraron Sulfonilureas e Inhibidores de DPP4 (Sitagliptina). Como conclusión del estudio, el grupo NICE afirma que en pacientes con contraindicación de Metformina, tanto las Sulfonilureas como los iDPP4 son opciones de tratamiento costo-efectivas.

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de Inhibidores de DPP4 comparado con Sulfonilureas como tratamiento de primera línea en personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina.

Certeza de la evidencia: Condicional a favor de Inhibidor de DPP4

Calidad de la evidencia: Baja

Comentarios: El Grupo de Expertos consideró que la evidencia era suficiente para recomendar los Inhibidores DPP4 por sobre las Sulfonilureas como tratamiento de primera línea cuando existiera intolerancia o contraindicación a la Metformina. Si bien en algunos desenlaces la calidad de la evidencia fue baja, los beneficios que demostraron los I-DPP4 con respecto a la disminución en el peso corporal y en el menor riesgo de hipoglicemias, determinaron la preferencia por estos fármacos. Además que la evidencia mostró que ambas familias eran clínicamente efectivas en disminuir la HbA1c en este grupo de personas.

Consideraciones de Implementación:

Considerando la diferencia muy significativa de costos asociados a los hipoglicemiantes alternativos a la Glibenclamida actualmente en nuestro país, se debe considerar una implementación paulatina en el tiempo de esta recomendación. El Grupo de Expertos consideró que se debe priorizar la utilización de los I-DPP4 en el grupo de pacientes adultos mayores frágiles, considerados como de mayor riesgo de hipoglicemias y de mortalidad.

Recomendación 3

En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina, ¿Debería indicarse tratamiento con Glibenclamida o algún otra Sulfonilurea (Gliclazida, Glimepirida o Glipizida) como tratamiento de primera línea?

Para esta pregunta se consideró como **Población** a los adultos con Diabetes Mellitus 2 con contraindicación o intolerancia al uso de Metformina. Como **Intervención** al Tratamiento con Glibenclamida y como **Comparación** al Tratamiento con Gliclazida, Glimepirida o Glipizida.

Según la evidencia identificada, se incluyeron 6 revisiones sistemáticas [1, 45–49] de estudios controlados aleatorizados y observacionales que evaluaban los desenlaces establecidos previamente. Se consideraron estudios que comparaban la Glibenclamida con las otras Sulfonilureas priorizadas en la pregunta: Gliclazida, Glipizida y Glimepirida.

Para esta comparación las mayores diferencias se encontraron en los desenlaces de mortalidad y de hipoglicemias. Para el control glicémico, los estudios incluidos de las revisiones sistemáticas no mostraron diferencias significativas en el control glicémico entre Glibenclamida y las otras Sulfonilureas, con una diferencia de las medias ponderadas entre grupos de HbA1c -0.03% (-0.13% , 0.07%). Asimismo para los cambios de peso corporal, los estudios que se incluyeron [50, 51] no mostraron diferencias significativas entre fármacos, con una diferencia de la media de 2.49 kg (-0.48 , 5.47). No se encontraron estudios que midieran los efectos adversos gastrointestinales comparando Glibenclamida con el resto de las Sulfonilureas seleccionadas, Tabla 3.

Mortalidad

Se encontraron revisiones sistemáticas que evaluaban la mortalidad en el uso de las Sulfonilureas [1, 2, 43, 48, 52, 53], sin embargo se consideró la revisión de Simpson et al. [48] ya que fue la única que comparó este desenlace de manera directa entre las Sulfonilureas para la población adulta con Diabetes Mellitus tipo 2 priorizadas en esta pregunta. La revisión de Andersen et al. [53] concluye que la Glibenclamida tiene mayor riesgo de mortalidad que la Gliclazida y Glimepirida, sin embargo se obtuvo de manera indirecta ya que la variable considerada para las comparaciones fue la Hipoglicemia. Por otra parte, la revisión de Rados et al. [43] no fue diseñada para realizar las comparaciones directas entre los fármacos de la familia de las Sulfonilureas. Si bien en un sub-análisis exploratorio encontraron que la Glipizida tiene mayor riesgo de mortalidad, concluyeron que este hallazgo debía ser estudiado en mayor profundidad ya que no era el objetivo de esa revisión [43].

Por otra parte, la revisión de Chahal [1] evaluó comparativamente la seguridad y eficacia de la Glibenclamida en población de adultos mayores. No se consideró para esta pregunta por evaluar seguridad en base al riesgo de hipoglicemia, hipoglicemia severa, coma y mortalidad; y por incluir solo estudios de personas mayores de 60 años. Si se tomó en consideración para la implementación de la recomendación de la pregunta. Este estudio recomienda evitar el uso de Glibenclamida en las personas con Diabetes Mellitus tipo 2 mayores de 60 años. Esta recomendación se condice con los criterios de Beers [2], que recomienda evitar su uso en población de 65 años o mayor.

La revisión sistemática de Simpson et al. [48] comparó la mortalidad como desenlace entre Glibenclamida y otros fármacos hipoglicemiantes. Realizaron comparaciones directas entre Glibenclamida con Gliclazida, Glimepirida y Glipizida. La comparación entre Glibenclamida y Gliclazida, meta-análisis que incluyó un estudio controlado aleatorizado [54] y 9 estudios observacionales [55–62],

evidenció un mayor riesgo de mortalidad para los pacientes tratados con Glibenclamida, RR 1.52 (1.13, 2.04) comparado con los tratados con Gliclazida.

La comparación directa entre Glibenclamida y Glimepirida, incluyó 1 estudio controlado aleatorizado [63] y 8 estudios observacionales [55, 56, 60, 61, 64-67]. El meta-análisis evidenció un mayor riesgo de mortalidad para los pacientes diabéticos que fueron tratados con Glibenclamida comparado con los que fueron tratados con Glimepirida, RR 1.24 (1.07, 1.44).

La comparación entre Glibenclamida y Glipizida, incluyó 1 estudio controlado aleatorizado [68] y 9 estudios observacionales [56-62, 64, 65]. El resultado del meta-análisis de comparaciones directas entre estos estudios aleatorizados y observacionales no mostró diferencia significativa en el riesgo de mortalidad para los pacientes tratados con Glibenclamida comparado con los que recibieron Glipizida, RR 1.00 (0.91, 1.10).

Hipoglicemia

En relación al riesgo de hipoglicemias, la revisión sistemática de Gangji et al. [45] comparó la Glibenclamida versus otras Sulfonilureas, entre las cuales se encontraban: Clorpropamida, Gliclazida y Glimepirida [50, 51, 54, 63, 69-72]. Estos estudios mostraron un mayor riesgo de hipoglicemias en los pacientes que fueron tratados con Glibenclamida (RR 1.83 95% IC (1.35-2.49), I² 43.4%) comparado con las otras Sulfonilureas incluidas. Los estudios observacionales incluidos [73, 74] también mostraron un mayor riesgo de hipoglicemias para los pacientes adultos mayores que fueron tratados con Glibenclamida comparado con Gliclazida (RR 1.35 95% IC (1.08; 1.69)) y Glipizida (RR 1.9 95% IC (1.2-2.9)).

En Chile, el estudio de tesis de Martínez [75] mostró que las hipoglicemias por Glibenclamida destacan dentro de las reacciones adversas a medicamentos en la población mayores de 60 años de atención primaria. Además, según el estudio de Chahal et al. [1] la Glibenclamida fue asociada con un mayor riesgo de hipoglicemias severas comparado con las demás Sulfonilureas de segunda generación (Gliclazida y Glipizida), siendo más significativa en el grupo de adultos mayores de 60 años. Según la recomendación de la OMS, la evidencia muestra que la Glibenclamida presenta mayor riesgo de hipoglicemia y por lo tanto debe evitarse su uso en pacientes mayores de 60 años [1].

Costo-efectividad

No se encontraron estudios de costo-efectividad que compararan directamente la Glibenclamida versus los demás fármacos de la familia de las Sulfonilureas. La guía NICE [14] realizó un estudio de costo efectividad tomando las Sulfonilureas como familia. En pacientes con intolerancia o contraindicación de Metformina, las Sulfonilureas son el tercer grupo de fármacos (junto a Sitagliptina) más costo-efectivos, después de la Repaglinida y Pioglitazona.

Según el estudio de Chahal et al. [1], el costo de la Glipizida es 2.8 a 3.3 veces mayor que el costo de la Glibenclamida. Sin embargo, esta cifra se calculó como la mediana del precio del comprador, y pudiese no reflejar el precio real que el sistema de salud pudiese pagar.

Tabla 3: Comparación directa Glibenclamida versus Glipizida, Gliclazida y Glimepirida

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE SUJETOS)	EFFECTO RELATIVO (IC 95%)	RESUMEN HALLAZGOS	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
Control glicémico (HbA1c)	5 estudios (1702)	Diferencia de medias ponderadas entre grupos -0.03% (-0.13%, 0.07%)	No existe diferencia significativa de control glicémico entre Glibenclamida y otras SU.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Mortalidad	1 EAC (289) 8 Obs (191856) 1 EAC (1044) 8 Obs (219022) 1 EAC (34) 9 Obs (222523)	Glibenclamida vs Gliclazida RR 1.52 (1.13, 2.04) Glibenclamida vs Glimepirida RR 1.24 (1.07, 1.44) Glibenclamida vs Glipizida RR 1.00 (0.91, 1.10)	Mayor mortalidad en pacientes que utilizan Glibenclamida comparado con Gliclazida y Glimepirida. No se encontró diferencia significativa en riesgo de mortalidad entre Glibenclamida y Glipizida	⊕⊕⊕⊕ Baja
Hipoglicemia	8 EAC (3313) 2 Obs (47263) (Población >65 años)	RR 1.83 (1.35-2.49). Glibenclamida vs Glipizida: RR 1.9 (1.2-2.9). Glibenclamida vs Gliclazida: RR 1.35 (1.08; 1.69)	83% mayor riesgo de causar al menos un evento de hipoglicemia con Glibenclamida que con el resto de las Sulfonilureas.	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Aumento de peso (Kg)	2 estudios (498)	Diferencia de la media 2.49 kg (-0.48, 5.47)	No existen diferencias significativas en el aumento de peso.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Efectos adversos GI	-	-	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.	-

*Nº pacientes no detallado para cada comparación directa específica.

SU: Sulfonilureas. GI: Gastrointestinales. IC: Intervalo de Confianza (95% IC) GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (ver recuadro). RR: Riesgo Relativo. NA: No aplica, no es posible realizar una evaluación GRADE por ser metanálisis de estudios EAC junto con Observacionales. DS: diferencia significativa

Tabla completa en Suplementos.

RECOMENDACIÓN

En caso de indicar alguna Sulfonilurea, **se recomienda utilizar 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.**

Certeza de la evidencia: Condicional a favor de la Gliclazida o Glimepirida.

Calidad de la evidencia: Baja.

Comentarios: A pesar de que la calidad global de la evidencia fue baja, fue moderada para el desenlace de Hipoglicemias. Para la mortalidad, la evidencia fue evaluada como baja por considerar estudios de cohorte, pero estos sí mostraron mayor mortalidad para la Glibenclamida comparada con la Gliclazida y Glimepirida. Por lo tanto, el Grupo de Expertos recomienda evitar el uso de Glibenclamida por el alto riesgo de hipoglicemias y el mayor riesgo de mortalidad comparado con la Gliclazida y Glimepirida, fármacos de elección dentro de las Sulfonilureas en la población adulta. Esta recomendación se condice con lo que recomienda la OMS [1] de evitar el uso de Glibenclamida en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 mayores de 60 años y con los criterios de Beers [2].

Consideraciones de Implementación:

Considerando la diferencia muy significativa de costos asociados a los hipoglicemiantes alternativos a la Glibenclamida actualmente en nuestro país, se debe considerar una implementación paulatina en el tiempo de esta recomendación. El grupo de mayor riesgo, reconocido por la Organización Mundial de la Salud, es el grupo adulto mayor de 60 años, por lo que se debe priorizar el uso de Gliclazida o Glimepirida y evitar el uso de la Glibenclamida en este grupo inicialmente.

Recomendación 4

En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 con contraindicación o intolerancia al uso de Metformina, ¿Debería indicarse tratamiento con Inhibidores de DPP4 o Inhibidores de SGLT2 como tratamiento de primera línea?

Para esta pregunta se consideró como **Población** a los adultos con Diabetes Mellitus 2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina. Como **Intervención** al Tratamiento con Inhibidores de SGLT2 y como **Comparación** al Tratamiento con Inhibidores de DPP4, tabla 4.

Resultados

Control glicémico:

Un estudio clínico aleatorizado comparó Sitagliptina versus Empaglifozina [76], no mostrando diferencias significativas en la disminución de HbA1c entre los grupos. Para el grupo con Sitagliptina se utilizaron dosis de 100 mg diarios y en el grupo con Empaglifozina utilizaron dosis de 10 mg y 25 mg diarios [76]. El grupo de 25 mg diarios de Empaglifozina logró una mayor disminución (aunque no significativa) de la HbA1c (diferencia entre grupos de 0.01% 95% IC (-0.03% a 0.3%).

Mortalidad:

Roden et al. [76] y Stenlof et al. [77] evaluaron mortalidad entre estas dos familias de fármacos. Ninguno reportó muertes en los grupos de pacientes tratados con Inhibidores SGLT2 (Empaglifozina y Canaglifozina) y solo el estudio de Stenlof et al. [77] reportó una muerte para el grupo de iDPP4 (1/155, <1%). Existe evidencia que muestra que la Empaglifozina, disminuye la mortalidad por causas cardiovasculares de estos pacientes lo que pudiese considerarse como un beneficio frente a otros fármacos; sin embargo, aún falta más evidencia para poder concluir sobre el tema.

Hipoglicemia:

El estudio de Roden et al. [76] reportó un caso de hipoglicemia leve en cada grupo evaluado (Empaglifozina 10 mg y 25 mg y Sitagliptina de 100 mg). No ocurrieron hipoglicemias severas en ninguno de los grupos durante las 24 semanas del estudio.

Aumento de Peso:

Roden et al. [76] fue el único estudio seleccionado que comparaba el cambio de peso en los pacientes tratados con Inhibidores de SGLT2 (Empaglifozina de 10 mg y 25 mg diarios) versus Inhibidores DPP4 (Sitagliptina, 100 mg diarios). Se mostró una diferencia de 2.5 kg y de 2.7 kg entre los pacientes tratados con Empaglifozina (10 mg y 25 mg respectivamente) y los pacientes tratados con Sitagliptina.

Costo-Efectividad:

No se encontraron estudios de costo efectividad para los inhibidores de SGLT2.

Tabla 4: Comparación directa Inhibidores de SGLT2 versus Inhibidores DPP4

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE SUJETOS)	EFEECTO RELATIVO (IC 95%)	RESUMEN HALLAZGOS	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
Control glicémico (HbA1c)	1 estudio (899)	Diferencia no significativa entre grupos de 0.01% (-0.03%, 0.3%)	Insuficiente la evidencia para determinar diferencias. No se favorece ningún fármaco.	⊕○○○ Muy baja
Mortalidad	2 estudios (1468)	1/155 muerte reportada para el grupo de Sitagliptina	No se puede determinar diferencias.	⊕○○○ Baja
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	1 estudio (670)	<1% en cada grupo reportaron hipoglicemias	No se favorece ningún fármaco. <1% en cada grupo reportaron hipoglicemias	⊕○○○ Baja
Hipoglicemia Severa	1 estudio (670)	0 eventos encontrados.	No se favorece ningún fármaco. No se reportaron hipoglicemias severas en ningún grupo.	⊕○○○ Baja
Aumento de peso (Kg)	1 estudio (899)	Diferencia de media entre grupos: 2.5 kg (Emp 10 mg) y 2.7 kg (Emp 25 mg)	Inhibidores de SGLT-2 favorecidos.	⊕○○○ Moderada
Efectos adversos GI	-	-	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.	-

Emp: Empaglifozina. GI: Gastrointestinales. IC: Intervalo de Confianza (95% IC) GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (ver recuadro). Tabla completa en Suplementos.

RECOMENDACIÓN

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.

Certeza de la evidencia: Condicional a favor de Inhibidores de DPP4

Calidad de la evidencia: Muy baja

Comentarios: El Grupo de Expertos consideró importante recalcar que si bien existe aún poca evidencia por tratarse de fármacos más novedosos, los Inhibidores de SGLT2 han demostrado superioridad con respecto a la disminución del peso corporal comparado con los Inhibidores DPP4. Por ende, se sugiere considerar el uso de los Inhibidores de SGLT2 en personas adultas con IMC>30 kg/m². Sin embargo, se debe considerar el alto costo económico de estos fármacos para su implementación.

Recomendación 5

En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 con contraindicación o intolerancia a Metformina, ¿Debería indicarse tratamiento con Inhibidores de DPP4 o Análogos de GLP-1 como tratamiento de primera línea?

Se consideró como Población a los adultos con Diabetes Mellitus 2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina. Como Intervención al Tratamiento con Análogos de receptor de GLP-1 y como Comparación al Tratamiento con Inhibidores de DPP4, Tabla 5.

Resultados

Control glicémico

Dos estudios controlados aleatorizados de 26 [78] y 24 semanas de duración [79] compararon Sitagliptina (100 mg diarios) con Exenatide (2 mg semanal) y Sitagliptina (50 mg diarios) con Liraglutide (0.9 mg diarios) respectivamente. Ambos estudios mostraron una mayor disminución de la HbA1c con los Análogos de receptor de GLP-1. Russell-Jones et al. 2012 mostraron una diferencia de la media de 0.4%, 95% IC 0.07% a 0.49% con mayor baja de la HbA1c para los pacientes que fueron tratados con Exenatide [78]. El estudio de Suzuki, K., et al. mostró una diferencia de la media 1.3%, 95% IC -0.6% a 3.2% favoreciendo al Liraglutide [79].

Mortalidad

El estudio de Russell-Jones et al. no reportó ningún caso de muerte en ambos grupos de tratamiento [78]. Existe evidencia que muestra que el Liraglutide, disminuye la mortalidad por causas cardiovasculares de estos pacientes, lo que pudiese considerarse como un beneficio frente a otros fármacos; sin embargo, aún falta más evidencia para poder concluir sobre el tema.

Hipoglicemia

Russell-Jones et al. reportó mayor número de hipoglicemias para el grupo de pacientes tratados con Análogos de receptor de GLP-1 (13/248, 5.2%) versus los pacientes tratados con Inhibidores de DPP4 (5/163%, 3.1%). No se reportaron hipoglicemias severas en ninguno de los dos grupos [78].

Aumento de peso

Los dos estudios seleccionados midieron el cambio de peso en los pacientes que eran tratados con Inhibidores de DPP4 y análogos de receptor de GLP-1. El primero [78] reportó una mayor reducción de peso en el grupo de pacientes tratados con Exenatide versus los tratados con Sitagliptina (diferencia de la media de 1.2 kg, 95% IC 0.5 a 1.9kg). En el segundo estudio [79] compararon Sitagliptina con Liraglutide y también reportaron mayor reducción de peso, aunque no significativa, en el grupo tratado con Análogos de receptor de GLP-1 (diferencia de la media 1.5 kg, 95%IC -24 kg a 27 kg).

Efectos adversos GI

El estudio de Russell-Jones et al. [78], reportó mayor porcentaje de diarreas (5.5% versus 10.9%), náuseas (3.7% versus 11.7%) y vómitos (1.8% versus 4.8%) en el grupo de pacientes tratados con Exenatide comparado con los pacientes tratados con Sitagliptina.

Costo efectividad

No se encontraron estudios de costo efectividad para esta comparación directa, pero la guía NICE realizó el estudio de costo efectividad para la combinación de Metformina más Liraglutide versus Metformina más Sitagliptina y concluyeron que Liraglutide sumado a Metformina conlleva a una mejora en los QALYs y es una opción de tratamiento costo efectiva. Esto se suma a que los inhibi-

dores DPP4 son considerados como una opción costo efectiva de tratamiento en pacientes que no toleran o tienen contraindicado el tratamiento con Metformina [14].

Tabla 5: Comparación directa Análogos de receptor de GLP-1 versus Inhibidores DPP4

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE SUJETOS)	EFEECTO RELATIVO (IC 95%)	RESUMEN HALLAZGOS	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
Control glicémico (HbA1c)	2 estudios (860)	Diferencia de la media: 0.4%, (0.07% a 0.49%) y 1.3%, (-0.6% a 3.2%).	Se favorece los análogos de receptor GLP-1.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Mortalidad	1 estudio (411)	NR	No se puede determinar diferencias ya que no se reportaron casos durante el estudio. Evidencia insuficiente.	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	1 estudio (411)	Análogos de receptor de GLP-1 (13/248, 5.2%), Inhibidores de DPP4 (5/163%, 3.1%)	Se favorece los Inhibidores DPP4	⊕⊕⊕⊕ Baja
Hipoglicemia Severa	1 estudio (411)	NR	No se favorece ningún fármaco. No se reportaron hipoglicemias severas en ningún grupo.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Aumento de peso (Kg)	2 estudios (860)	Diferencia de media entre grupos: 1.2 kg (0.5 a 1.9 kg) y 1.5 kg (-2.4 kg a 2.7kg)	Se favorece los análogos de receptor GLP-1.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Efectos adversos GI	1 estudio (411)	Diarreas (5.5% vs 10.9%), Náuseas (3.7% vs 11.7%) y Vómitos (1.8% vs 4.8%) mayor para los análogos de receptor de GLP-1	Se favorece los Inhibidores DPP4	⊕⊕⊕⊕ Baja

GI: Gastrointestinales. IC: Intervalo de Confianza (95% IC) GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (ver recuadro). NR: No reportado. DS: diferencia significativa

Tabla completa en Suplementos.

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de Inhibidores de DPP4 comparado con Análogos de GLP-1 como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con Diabetes Mellitus 2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina.

Certeza de la evidencia: Condicional a favor de Inhibidor de DPP4.

Calidad de la evidencia: Muy baja.

Comentarios: El Grupo de Expertos consideró importante recalcar que si bien existe aún poca evidencia (y de muy baja calidad según GRADE) por tratarse de fármacos más novedosos, los Inhibidores de la DPP4, en consideración de la menor frecuencia de efectos adversos e hipoglicemias, fueron elegidos como primera alternativa. Además que se debe considerar el alto costo económico de los Análogos de GLP-1 y uso inyectable para su implementación.

En el subgrupo de personas adultas con IMC>30 kg/m², el Grupo de Expertos divisó que los Análogos de GLP-1 han demostrado superioridad con respecto a la disminución del peso corporal de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 comparado con los Inhibidores DPP4. Por lo tanto se sugiere considerar el uso de los Análogos de GLP-1 en personas adultas con IMC>30 kg/m².

3.2 SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Recomendación 6

En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia, ¿Debería indicarse como tratamiento de segunda línea la combinación de Metformina con Sulfonilureas o Metformina con Inhibidores de DPP4?

Se consideró como **Población** a los adultos con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia. Como **Intervención** al Tratamiento con Metformina + Sulfonilureas y como **Comparación** al tratamiento con Metformina + Inhibidores de DPP4, Tabla 6.

Resultados

Control Glicémico

Se reportaron 9 estudios [80–88] que comparaban estas combinaciones, todos incluidos en una revisión sistemática [19]. En esta revisión se realizaron dos meta-análisis según la duración de los estudios controlados aleatorizados incluidos: el primero incluyó estudios de menos de 12 meses de duración y el segundo estudios con duración mayor a 24 meses.

El primer meta análisis de los 4 estudios de menos de 1 año de duración [85–88] no encontró diferencias significativas entre las dos combinaciones en el control glicémico (Metformina–Sulfonilurea versus Metformina–Inhibidores de DPP4) (diferencia de la media -0.09% , 95% IC -0.21 a 0.03%). Es importante destacar que los 4 estudios utilizaron dosis moderadas de Sulfonilureas versus dosis máximas de Inhibidores DPP4.

Los estudios de mayor duración [80–84], tampoco reveló diferencias significativas en la disminución de la Hb1Ac para ninguno de los dos grupos de pacientes (diferencia de la media 0.03% , 95% IC -0.15 a 0.09%). Sin embargo, al igual que en los estudios de menor duración, se utilizaron dosis submáximas de Sulfonilureas versus dosis máximas de Inhibidores de DPP4.

Mortalidad

Se incluyeron 7 estudios controlados aleatorizados y 1 observacional que evaluaron mortalidad comparando la combinación de Metformina con Sulfonilurea versus Metformina con Inhibidores de DPP4. Se realizó un meta-análisis incluyendo 5 de estos estudios [80–84], dando como resultado un OR 0.64, 95% IC (0.27 a 1.5) favoreciendo la combinación de Metformina con Inhibidores de DPP4, aunque sin ser significativa. El estudio observacional retrospectivo [89] reportó un menor riesgo de muerte significativa para los pacientes que fueron tratados con Metformina en combinación con Inhibidores de DPP4, RR ajustado 0.65, 95% IC (0.54 a 0.8).

Hipoglicemia

De los estudios encontrados, se seleccionaron 11 que evaluaban riesgo de hipoglicemia [80–88, 90, 91] y se encontraron diferencias significativas tanto para las hipoglicemias totales, leves y severas, todas favoreciendo la combinación de Metformina con Inhibidores de DPP4. Para hipoglicemia severa, se obtuvo un OR 0.09, 95% IC (0.03 a 0.26) y para hipoglicemia total y leve, OR 0.07, 95% IC (0.04, 0.14).

Aumento de peso

Se seleccionaron 10 estudios controlados aleatorizados que evaluaban este desenlace para esta combinación de fármacos. Al igual que en el desenlace anterior, se realizaron dos meta-análisis [19]

según duración de los estudios: una para estudios de menos de 12 meses de duración y la segunda para estudios con duración mayor a 24 meses. Los estudios de menor duración [85-88, 90] reportan una diferencia de la media de 2.1 kg 95% IC (1.79 a 2.35), mientras que los estudios de más larga duración [80-84] una diferencia de 2.38 kg 95% IC (1.89 a 2.86 kg).

Efectos Adversos GI

Siete de los estudios controlados aleatorizados seleccionados compararon la combinación de Metformina más Sulfonilureas versus Metformina más Inhibidor de DPP4 para dolor abdominal, vómitos, diarreas, náuseas, sin mostrar diferencias significativas entre ellos [80-83, 88]. El meta-análisis realizado obtuvo un OR 0.97 95% IC (0.76 a 1.24).

Costo efectividad

El estudio de costo efectividad realizado por la NICE [14] concluye que la combinación de Metformina más Inhibidores de DPP4 es una alternativa costo efectiva de tratamiento para pacientes en tratamiento con Metformina que no logran alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia.

Tabla 6: Comparación directa Metformina + Sulfonilureas versus Metformina + Inhibidores de DPP4

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE SUJETOS)	EFFECTO RELATIVO (IC 95%)	RESUMEN HALLAZGOS	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
Control glicémico (HbA1c)	9 estudios (3300 <12 meses) (7270 >24 meses)	Diferencia de la media -0.09% (-0.21 a 0.03%) para los <12 meses Diferencia de la media 0.03% (-0.15 a 0.09%) >24 meses.	No se favorece ninguna combinación de fármacos. En ambos grupos se utilizaron dosis submáximas de sulfonilureas versus dosis máximas de iDPP4.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Mortalidad	7 estudios EAC (8448) 1 estudio obs (47433)	EAC: OR 0.64, 95% IC (0.27 a 1.5). Estudio Observacional: RR ajustado 0.65, 95% IC 0.54 a 0.8.	Combinación de Metformina-Inhibidores de DPP4 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	11 estudios (6757)	OR 0.07, 95% IC (0.04, 0.14).	Combinación de Metformina-Inhibidores de DPP4 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕⊕ Alta
Hipoglicemia Severa	6 estudios (4717)	OR 0.09, 95% IC (0.03 a 0.26).	Combinación de Metformina-Inhibidores de DPP4 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕⊕ Alta
Aumento de peso (Kg)	10 estudios (3300 <12 meses) (7270 >24 meses).	Diferencia de media entre grupos: 2.1 kg (1.8-2.3) para estudios <12 meses Diferencia de media entre grupos: 2.38 kg (1.89 a 2.86).	Combinación de Metformina-Inhibidores de DPP4 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕⊕ Alta
Efectos adversos GI	7 estudios (8321)	Para diarrea OR 0.97 (0.76-1.24).	No se favorece ninguna combinación de fármacos	⊕⊕⊕⊕⊕ Alta

GI: Gastrointestinales. IC: Intervalo de Confianza (95% IC) GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (ver recuadro). OR: Odds Ratio.

Tabla completa en Suplementos.

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de la combinación de Metformina con Inhibidores de DPP4 comparado con la combinación de 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.

Certeza de la evidencia: Condicional a favor de la combinación de Metformina con IDPP4.

Calidad de la evidencia: Baja.

Comentarios: Entendiendo el mayor costo de los Inhibidores de DPP4, el grupo de expertos sugiere que la asociación de Metformina con IDPP4 frente a Metformina con Sulfonilureas debe privilegiarse especialmente en adultos mayores frágiles y en pacientes con DM2 y alto riesgo de hipoglicemia.

Recomendación 7

En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia, ¿Debería indicarse como tratamiento de segunda línea la combinación de Metformina con Sulfonilureas o Metformina con Análogos de GLP-1?

Para esta pregunta se consideró como **Población** a los adultos con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia. Como **Intervención** al Tratamiento con Metformina + Sulfonilureas y como **Comparación** al Tratamiento con Metformina + Análogos de GLP-1.

Resultados

Control Glicémico

Se incluyeron 6 estudios controlados aleatorizados que comparaban estas dos combinaciones de fármacos [81, 92–96]. Dos estudios comparaban la combinación de Metformina con una Sulfonilurea (Glimepirida) versus Metformina con Liraglutide [92] o Albiglutide [81]. Estos estudios no se incluyeron en un meta-análisis, ya que presentaban diferencias de dosis utilizadas y de duración de los estudios. En el primero [92], se favoreció la combinación entre Glimepirida y Metformina (alcanzando dosis de 4mg diarios de Glimepirida) comparado con la combinación de Liraglutide y Metformina (que alcanzó dosis de 1.8 mg diarios de Liraglutide) (diferencia de la media -0.3% 95% IC (-0.34% a -0.27%)). Por otro lado, el segundo estudio favoreció la combinación de Metformina con Análogos de GLP-1 (diferencia de la media 0.3% 95% IC (0.1% a 0.5%)), aunque también en este estudio se utilizaron dosis máximas de Albiglutide (50mg a la semana), versus dosis submáximas de Glimepirida (4 mg diarios) [81].

El resto de los estudios seleccionados para este desenlace comparaban la combinación de Metformina con Exenatide versus Metformina con una Sulfonilurea. De estos, el estudio de Gallwitz et al. [95] fue excluido del meta-análisis, ya que existían diferencias de dosis utilizadas, de duración del estudio y reportaron un 75% de pérdidas en el seguimiento. Los estudios que se incluyeron en el meta-análisis [93, 94, 96] favorecieron la combinación de Metformina con Sulfonilurea que reportó una mayor disminución de la HbA1c (Diferencia de la media -0.26% (95% IC -0.48% a -0.03%)).

Mortalidad

Ahren et al. [81] y Gallwitz et al. [95] no reportaron diferencias significativas en los eventos de mortalidad entre las dos combinaciones de fármacos (1% en ambos estudios para los dos grupos de pacientes, tratados con Metformina más Sulfonilurea versus Metformina más Análogos de GLP-1). El estudio de Mogensen et al. [89] no encontró diferencias significativas entre los grupos estudiados para este desenlace (RR 0.77, 95% IC (0.51 a 1.17)).

Hipoglicemias

Los estudios de Ahren et al.[81], Yang et al. [92] y Gallwitz et al. [95], mostraron un menor riesgo de hipoglicemias en los pacientes que fueron tratados con Metformina más Análogo de GLP-1 que los que fueron tratados con Metformina más Sulfonilureas (rango de diferencia de riesgo -15% a -30%, Rango en OR 0.07–0.29). Para las hipoglicemias severas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. No se realizó un meta-análisis con los estudios incluidos ya que existían diferencias en la medición de hipoglicemias.

Aumento de peso

4 de los estudios controlados aleatorizados evaluaron este desenlace, donde todos reportaron una disminución de peso en los pacientes que fueron tratados con la combinación de Metformina más un Análogo de GLP-1 y un aumento de peso en los pacientes tratados con Metformina más una Sulfonilurea (rango de diferencia de la media entre los grupos 2.4 kg a 12.3 kg). No se realizó un meta-análisis por diferencia en las dosis y en la duración de los estudios.

Afectos adversos GI

3 de los estudios controlados aleatorizados seleccionados evaluaron este desenlace. Se reportó un mayor porcentaje de eventos gastrointestinales (diarrea, vómitos, náuseas) en los pacientes que fueron tratados con Metformina más Análogos de GLP-1 versus el otro grupo que fue tratado con Metformina más Sulfonilureas. El estudio de Gallwitz et al. [95] obtuvo 12% de diarreas en el grupo de pacientes tratados con Exenatide versus 7% en el grupo de Sulfonilurea, 29% de náuseas (versus 2% para el grupo de Sulfonilurea), 9% de vómitos (versus 2% para el grupo de Sulfonilurea). Para el estudio de Ahren et al. [81] los porcentajes fueron similares, con mayor número de eventos en los pacientes que fueron tratados con Metformina más Albiglutide.

Costo efectividad

El estudio de costo efectividad realizado por la guía NICE [14] mostró que el Liraglutide combinado con Metformina conlleva a una mejora en los QALYs y es una alternativa costo efectiva de tratamiento de segunda línea para los pacientes que no responden al tratamiento con Metformina como monoterapia.

Por otro lado la guía ICER [20] concluye que el menor riesgo de hipoglicemias y la disminución de peso en los pacientes demuestran que la combinación de Metformina Análogo de GLP-1 es superior clínicamente a la combinación de Metformina más Sulfonilureas, pero el alto costo del Análogo de GLP-1 no compensa los beneficios en salud y por ende tenía menor valor como tratamiento de segunda línea para la Diabetes Mellitus tipo 2.

Tabla 7: Comparación directa Metformina + Sulfonilureas versus Metformina + Análogos de GLP-1

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE SUJETOS)	EFEECTO RELATIVO (IC 95%)	RESUMEN HALLAZGOS	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
Control glicémico (HbA1c)	6 estudios (4375)	Diferencia de la media -0.26% (-0.48% a -0.03%).	Combinación de Metformina - Exenatide favorecido. Con dosis submáximas de SU versus dosis máximas de Análogos de GLP-1	⊕⊕⊕⊕ Baja
Mortalidad	2 estudios EAC (1678) 1 estudio Obs (29437)	1% de muertes para ambas combinaciones. RR 0.77 (0.51 a 1.17) en el estudio observacional.	No se favorece ninguna combinación de fármacos.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	3 estudios (2557)	Rango de diferencia de riesgo -15% a -30%.	Metformina- Análogos de GLP-1 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Hipoglicemia Severa	3 estudios (2557)	OR 2.99 (0.12 a 73.53) favoreciendo Met + SU. 0.20 (0.01 a 4.10) favoreciendo a Met + Análogo GLP-1.	No se favorece ninguna combinación de fármacos.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Aumento de peso (Kg)	4 estudios (3304)	Rango de diferencia entre grupos: 2.4-12.3 kg.	Metformina- Análogos de GLP-1 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Efectos adversos GI	3 estudios (2018)	Mayores porcentajes en Met + Análogo GLP-1.	Metformina - SU favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Baja

GI: Gastrointestinales. IC: Intervalo de Confianza (95% IC) GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (ver recuadro). RR: Riesgo Relativo. SU: Sulfonilureas. Tabla completa en Suplementos.

RECOMENDACIÓN

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.

Certeza de la evidencia: Condicional a favor de la combinación de Metformina con Sulfonilureas

Calidad de la evidencia: Baja

Comentarios: En personas con IMC > 30 kg/m² o con alto riesgo de hipoglicemia que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia, se sugiere el uso de la combinación de Metformina con Análogos GLP-1 por sus beneficios en una mayor baja de peso corporal y menor riesgo de hipoglicemias. Por otra parte, debe considerarse los resultados positivos de Liraglutide en disminución de mortalidad en pacientes con DM2 y Enfermedad Cardiovascular establecida.

Se debe considerar el alto costo económico y el medio de administración inyectable de los Análogos GLP-1 para su implementación.

Recomendación 8

En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia, ¿Debería indicarse como tratamiento de segunda línea la combinación de Metformina con Sulfonilureas o Metformina con Inhibidores de SGLT2?

Se consideró como **Población** a los adultos con Diabetes Mellitus 2 que no logren alcanzar la meta de HbA1c con monoterapia. Como **Intervención** al Tratamiento con Metformina + Sulfonilureas y como **Comparación** al Tratamiento con Metformina + Inhibidores de SGLT2.

Resultados

Control Glicémico

Se incluyeron 3 estudios controlados aleatorizados que evaluaron el control glicémico comparando estas dos combinaciones de fármacos. Dentro del grupo de las Sulfonilureas se utilizó Glimepirida y Glipizida, y los Inhibidores de SGLT2 utilizados fueron Dapaglifozina [97], Empaglifozina [98] y Canaglifozina [99]. Todos los estudios mostraron una mayor disminución de la HbA1c con la combinación de Metformina-Inhibidores de SGLT2 (diferencia de la media 0.17% (95% IC 0.14% a 0.20%), sin embargo, todos los estudios utilizaron dosis máximas de Inhibidores de SGLT2 comparado con dosis submáximas de Sulfonilureas pudiendo introducir sesgo en los resultados de estos estudios.

Mortalidad

Nauck et al., Ridderstrale et al. y Leiter et al. [98-100] evaluaron este desenlace sin existir diferencias significativas en mortalidad al comparar la combinación de Metformina con alguna Sulfonilurea versus Metformina con Inhibidores de SGLT2 (OR 0.86, 95% IC (0.29 a 2.55)). Es importante destacar que dentro de estas comparaciones no se incluyó la Glibenclamida, fármaco que ha presentado mayor riesgo de mortalidad [48] dentro de la familia de las Sulfonilureas.

Hipoglicemia

Los resultados para hipoglicemias leves, severas y totales mostraron que la combinación de Metformina con Inhibidores SGLT2 provocó menos eventos en los pacientes, comparado con el tratamiento de Metformina más Sulfonilureas. De los 3 estudios que evaluaron la hipoglicemia total y leve [98-100] se obtuvo un OR de 0.08, 95% IC (0.03 a 0.17). Para la hipoglicemia severa, se reportaron en el 7% de pacientes tratados con Metformina más Sulfonilureas versus en el 1.7% de tratados con Metformina más Inhibidores de SGLT2 [97, 101] (Rango OR 0.13-0.23).

Aumento de peso

Los 3 estudios controlados aleatorizados que evaluaron este desenlace [97, 98, 101] utilizaron Glimepirida o Glipizida de la familia de las Sulfonilureas y Canaglifozina, Dapaglifozina o Empaglifozina de la familia de Inhibidores de SGLT2. En el metanálisis de los tres estudios, los Inhibidores de SGLT2 mostraron una significativa disminución del peso corporal de los pacientes comparado con la combinación de Metformina con Sulfonilureas (diferencia de la media entre grupos de 4.7 kg, 95% IC (4.4 a 5 kg)).

Efectos adversos GI

Del Prato et al. [102], Nauck et al. [97] y Ridderstrale et al. [98] no encontraron diferencias significativas entre las dos combinaciones de fármacos evaluadas para este desenlace. No se realizó un meta-

análisis con los resultados de estos estudios por existir diferencias en la medición de los desenlaces.

Costo efectividad

No se encontraron estudios de costo efectividad que evaluaran los Inhibidores de SGLT2.

Tabla 8: Comparación directa Metformina + Sulfonilureas versus Metformina + Inhibidores de SGLT2

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE SUJETOS)	EFEECTO RELATIVO (IC 95%)	RESUMEN HALLAZGOS	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
Control glicémico (HbA1c)	3 estudios (3815)	Diferencias en HbA1c de 0.17% (0.14% - 0.2%).	Metformina-Inhibidores de SGLT2 favorecidos	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Mortalidad	3 estudios (3815)	OR 0.86 (0.29 a 2.55). Diferencia en riesgo -0.2% (-0.8 a 0.5%)	No se favorece ninguna combinación de fármacos.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	3 estudios (3815)	OR 0.08 (0.03 a 0.17)	Metformina-Inhibidores de SGLT2 favorecidos	⊕⊕⊕⊕ Alta
Hipoglicemia Severa	2 estudios (1779)	Rango de OR 0.13-0.23	Metformina-Inhibidores de SGLT2 favorecidos	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Aumento de peso (Kg)	3 estudios (3815)	Diferencia de la media entre grupos de 4.7 kg, 95% IC (4.4 a 5 kg).	Metformina-Inhibidores de SGLT2 favorecidos	⊕⊕⊕⊕ Alta
Efectos adversos GI	3 estudios (3177)	NA	No se favorece ninguna combinación de fármacos.	⊕⊕⊕⊕ Baja

GI = Gastrointestinales

Margen de error = Intervalo de Confianza (95% IC) GRADE: GRADE Working Group grades of evidence (ver recuadro). NR: No reportado. NA:

No aplica. SD: diferencia significativa.

Tabla completa en Suplementos.

RECOMENDACIÓN

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.

Certeza de la evidencia: Condicional a favor de la combinación de Metformina con Inhibidores de SGLT2

Calidad de la evidencia: Baja

Comentarios: Entendiendo el alto costo económico de los Inhibidores de SGLT2, se debe dar preferencia a personas con IMC > 30 kg/m² o con alto riesgo de hipoglicemia para su implementación. Empaglifozina se asocia a disminución de Insuficiencia cardiaca y mortalidad en pacientes con DM2 y Enfermedad Cardiovascular establecida, por lo que también puede considerarse su uso en esta población.

3.3 TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Para el tratamiento de tercera línea no se disponen de estudios suficientes que permitan hacer un análisis comparativo del uso de distintos fármacos asociados en terapia triple. De acuerdo a recomendación de expertos, en pacientes que no alcanzan la meta individualizada con dos fármacos de segunda línea, que están clínicamente estables y con HbA1c < 9%, se podría elegir un tercer fármaco no insulínico. La elección del fármaco deberá basarse en características del paciente.

Tratamiento con insulina

Recomendación 9

En personas adultas con Diabetes Mellitus 2 ¿Cuáles son los criterios para iniciar insulina?

Se consideró como **Población** a los adultos con Diabetes Mellitus 2 con HbA1c mayor a 9% y con sintomatología. Como **Intervención** el tratamiento oral y como **Comparación** al tratamiento con insulina.

Resultados

Se seleccionaron 11 artículos de los cuales 9 eran Guías de Práctica Clínica [9, 11, 14, 17, 18, 24, 25, 30, 38], 2 estudios eran revisiones de consenso de expertos [37, 103] y un reporte realizado por la Unidad de ETESA del Ministerio de Salud [104] donde abordaban el inicio del tratamiento con insulina en personas con Diabetes Mellitus 2. Los artículos incluidos entregaban recomendaciones basadas en opinión de expertos sobre el inicio de insulina en pacientes que no han podido lograr la meta de HbA1c con esquemas previos de hipoglicemiantes orales o pacientes que debutan con sintomatología. Ver Suplemento Tabla 9.

Las Guías de Práctica Clínica internacionales recomiendan el inicio de insulina al momento del diagnóstico en paciente sintomático (poliuria, polidipsia y baja de peso), con hiperglicemia mayor de 300mg/dL y/o con HbA1c mayor a 9%. Además, en las guías revisadas se recomienda el uso de insulina en cualquier etapa o línea del algoritmo terapéutico cuando no se logran las metas individualizadas de HbA1c.

RECOMENDACIÓN

En el algoritmo terapéutico de la Diabetes Mellitus 2, como consenso el Grupo de Expertos recomienda iniciar tratamiento con insulina en las siguientes situaciones:

- **Debut inestable:**
 - Sintomático (poliuria, polidipsia, baja de peso) y Glicemia >300 mg/dL HbA1c >9%.
- **Durante la evolución de la enfermedad:**
 - 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 6 meses que no cumple la meta individualizada con 2 o 3 fármacos orales en dosis máxima tolerada.

Comentarios: Existen situaciones especiales en donde se debe evaluar la necesidad de uso de insulina de manera temporal: embarazo, hiperglicemia intrahospitalaria, patología intercurrente, tratamiento con corticoides.

Una vez que el paciente se estabiliza con el uso de insulina, su continuidad debe ser reevaluada tanto al debut como en la evolución de la enfermedad.

Recomendación 10

En personas adultas con Diabetes Mellitus 2, ¿Se debería indicar tratamiento con Análogos de insulina o NPH?

Se consideró como **Población** a los adultos con Diabetes Mellitus 2 en tratamiento con insulina. Como **Intervención** al Tratamiento con Análogos de Insulina y como **Comparación** al Tratamiento con Insulina NPH.

Resultados

Se utilizó la revisión sistemática Cochrane de Horvath et al. [105], que comparó los análogos de insulina: Glargina y Detemir con la insulina NPH para el control glicémico, hipoglicemia severa e hipoglicemia nocturna. En la revisión Cochrane, se incluyeron 3 estudios controlados aleatorizados que evaluaban la comparación entre Detemir y NPH [106-108] y 9 estudios que evaluaban la comparación entre Glargina y NPH [109-117].

Los estudios solo evaluaron el control glicémico y la hipoglicemias severas y nocturnas como desenlaces para estas comparaciones. Para el control glicémico no se encontraron diferencias significativas entre la población que utilizaba NPH comparado con los pacientes que utilizaron análogos de acción lenta. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las hipoglicemias severas entre NPH y los análogos de insulina.

Si se encontró un menor riesgo de hipoglicemia nocturna para Detemir y Glargina comparado con los NPH (RR 0.53 (0.31 a 0.91), 0.56 (0.47 to 0.68) respectivamente), aunque con certeza de la evidencia baja y muy baja.

Costo efectividad

La guía NICE [14] realiza un estudio de costo efectividad para comparar la insulina NPH con la Glargina y concluye que esta última es costo efectiva para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en la población de UK, comparado con la insulina NPH. Cuando comparan la insulina Detemir con la NPH concluyen que la NPH debiese ser preferida como tratamiento de primera línea con insulina. Reportan que los análogos de insulina muestran ventajas leves frente a la NPH pero un costo mucho más elevado.

Asimismo, el grupo de expertos en la guía ICER, Controversias en el manejo de pacientes con Diabetes mellitus 2 del 2014 [20], concluyó que la evidencia existente demostraba que la insulina NPH es funcionalmente equivalente a los análogos de insulina para la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus 2. Se argumentó, que la insulina NPH entregaba resultados comparables a los de los análogos de insulina a un menor precio. Sin embargo, el mayor riesgo de hipoglicemias al utilizar NPH, podía favorecer el uso de análogos de insulina en ciertas personas con Diabetes Mellitus 2.

Tabla 10: Comparación directa Insulina NPH versus Análogos de Insulina

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE SUJETOS)	EFFECTO RELATIVO (IC 95%)	RESUMEN HALLAZGOS	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
Control glicémico (HbA1c) Detemir-NPH Glargina-NPH	3 estudios EAC 9 estudios EAC	Diferencias en HbA1c de 0.13% (-0.03 a 0.22) Diferencias en HbA1c de -0.05% (-0.13% a 0.04%)	No hay DS para control glicémico entre Detemir y NPH No hay DS para control glicémico entre Glargina y NPH	⊕⊕⊕⊕ Baja ⊕⊕⊕⊕ Baja
Hipoglucemia Severa Detemir-NPH Glargina-NPH	2 estudios EAC 7 estudios EAC	RR 0.75 (0.03 a 20.01) RR 0.66 (0.29 a 1.48)	No hay DS en riesgo de hipoglucemia severa No hay DS en riesgo de hipoglucemia severa	⊕⊕⊕⊕ Muy baja ⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Hipoglucemia Nocturna Detemir-NPH Glargina-NPH	2 estudios EAC 7 estudios EAC	RR 0.53 (0.31 a 0.91) RR 0.56 (0.47 to 0.68)	Menor riesgo de hipoglucemia nocturna para Detemir Menor riesgo de hipoglucemia nocturna para Glargina	⊕⊕⊕⊕ Baja ⊕⊕⊕⊕ Muy baja

IC: Intervalo de Confianza (95% IC) GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (ver recuadro). DS: diferencia significativa
Tabla completa en Suplementos.

RECOMENDACIÓN

La evidencia muestra beneficios similares entre NPH y los análogos de insulina. Si se considera la costo-efectividad de ambos fármacos, se sugiere indicar insulina NPH como inicio de tratamiento sobre los análogos de insulina.

Certeza de la evidencia: Condicional a favor de los NPH.

Calidad de la evidencia: Muy baja.

Comentarios: En caso de tendencia a hipoglucemias nocturnas en paciente en terapia con NPH y/o pacientes de alto riesgo de hipoglucemia y problemas con el uso de jeringas para administrar la terapia, se recomienda el uso de insulinas análogas.

REFERENCIAS

1. Chahal, H. Should elderly patients with type 2 diabetes be treated with glibenclamide (glyburide) or different sulfonylurea? Comparative Safety and Efficacy of Glibenclamide in the Elderly. EMS Section Section 18.5 - Insulin and other medicines used for diabetes 2012.
2. AGS, American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015. 63(11): p. 2227-46.
3. OMS. Diabetes Fact sheet 2016 [cited 2016 Junio 2016]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
4. MINSAL, Enfoque de Riesgo para la Prevención de Enfermedades Cardiovasculares, D.d.E.n.T. Subsecretaría de Salud Pública, Editor. 2014: www.redcrónicas.cl.
5. Federation, I.D. IDF Diabetes Atlas - 7th Edition. 2016 [cited 2016 Junio 2016]; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>.
6. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. 2010 [cited 2016 May 2016]; Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>.
7. MINSAL, Guía Clínica Diabetes Mellitus tipo 2, D.d.E.n.T. Subsecretaría de Salud Pública, Editor. 2009, Ministerio de Salud: www.redcronicas.cl.
8. MINSAL, Manual Metodológico, Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, D.S.A.y.d.C.E.y.M. Subsecretaría de Salud Pública, Editor. 2014: <http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/guias-clinicas-por-regimen/>.
9. IDF, Global Guideline for Type 2 Diabetes, C.G.T.F. International Diabetes Federation Editor. 2012.
10. IDF, Managing Older People with Type 2 Diabetes, Global Guideline, C.G.T.F. International Diabetes Federation Editor. 2013.
11. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. 2015. 38, S1-S94.
12. ADA, 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*, 2017. 40(Supplement 1): p. S64-S74.
13. ADA, 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care*, 2017. 40(Supplement 1): p. S48-S56.
14. NICE Type 2 diabetes in adults. Type 2 diabetes in adults: management. Clinical Guideline Update (NG28). National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines, 2015.
15. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert, C., et al., Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes*, 2016. 40(3): p. 193-5.
16. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert, C., et al., Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes*, 2013. 37 Suppl 1: p. S61-8.
17. Garber Aj Fau - Abrahamson, M.J., et al., CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM--2016 EXECUTIVE SUMMARY. 2016(1530-891X (Print)).

18. Diabetes, T.R.A.C.o.G.P.a. General practice management of type 2 diabetes. 2014; Available from: www.racgp.org.au.
19. Bolen, S., et al., Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update, in Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. 2016: Rockville (MD).
20. ICER, The New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council Public Meeting. Controversies in the Management of Patients with Type 2 Diabetes. 2014, Institute for Clinical and Economic Review. p. 1-129.
21. Rydén, L., et al., ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*, 2013. 34(39): p. 3035-3087.
22. Chiha, M., M. Njeim, and E.G. Chedrawy, Diabetes and coronary heart disease: a risk factor for the global epidemic. *Int J Hypertens*, 2012. 2012: p. 697240.
23. Stone, N.J., et al., 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(25 Pt B): p. 2889-934.
24. Goh, S.Y., et al., Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Diabetes Mellitus. *Singapore Med J*, 2014. 55(6): p. 334-47.
25. Inzucchi Se Fau - Inzucchi, S.E., et al., 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*, 2013(0149-5992 (Print)).
26. Zoungas, S., et al., Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*, 2012. 55(3): p. 636-43.
27. Zhao, W., et al., HbA1c and lower-extremity amputation risk in low-income patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2013. 36(11): p. 3591-8.
28. Eeg-Olofsson, K., et al., New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *J Intern Med*, 2010. 268(5): p. 471-82.
29. Landman, G.W., et al., The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). *Br J Gen Pract*, 2010. 60(572): p. 172-5.
30. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert, C., Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*, 2013. 37 Suppl 1: p. S61-S68.
31. Kirkman, M.S., et al., Diabetes in older adults: a consensus report. (1532-5415 (Electronic)).
32. Moreno G Fau - Mangione, C.M., et al., Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. (1532-5415 (Electronic)).

33. Garber Aj Fau - Abrahamson, M.J., et al., CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM--2016 EXECUTIVE SUMMARY. (1530-891X (Print)).
34. Meneilly, G.S., A. Knip, and D. Tessier, Diabetes in the elderly. *Can J Diabetes*, 2013. 37 Suppl 1: p. S184-90.
35. Handelsman, Y., et al., American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract*, 2011. 17 Suppl 2: p. 1-53.
36. Handelsman, Y., et al., American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract*, 2015. 21 Suppl 1: p. 1-87.
37. Gomez Huelgas, R., et al., [Treatment of type 2 diabetes in the elderly]. *Med Clin (Barc)*, 2013. 140(3): p. 134.e1-134.e12.
38. Guidelines, B. BCGuidelines: Diabetes Care. 2015 [cited 2016 01-09-2016]; Available from: http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/diabetes_care_full_guideline.pdf.
39. Arjona Ferreira, J.C., et al., Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care*, 2013. 36(5): p. 1067-73.
40. Barnett, A.H., et al., Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab*, 2012. 14(12): p. 1145-54.
41. Scott, R., et al., Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*, 2007. 61(1): p. 171-80.
42. Foley, J.E. and S. Sreenan, Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*, 2009. 41(12): p. 905-9.
43. Rados, D.V., et al., The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLOS Medicine*, 2016. 13(4): p. e1001992.
44. Gupta, A., N. Ahmad, and N. Yadav, Comparative efficacy and safety of sitagliptin and glimepiride in patients of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2013. 23(2): p. 137-41.
45. Gangji, A.S., et al., A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care*, 2007. 30(2): p. 389-94.
46. Shari Bolen, E.T., Susan Hutfless, Jodi B Segal, Catalina Suarez-Cuervo, Zackary Berger, Lisa M Wilson, Yue Chu, Emmanuel Iyoha, Nisa M Maruthur., *Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update*. 2016: Comparative Effectiveness Reviews.

47. Bolen, S., et al., AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, in Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. 2007, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
48. Simpson, S.H., et al., Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2015. 3(1): p. 43-51.
49. Palmer, S.C., et al., Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Jama*, 2016. 316(3): p. 313-24.
50. UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *Bmj*, 1995. 310(6972): p. 83-8.
51. Hamblin, J.J., et al., A comparative study of glibenclamide and chlorpropamide. (Preliminary report). *Postgrad Med J*, 1970: p. Suppl:92-4.
52. Simpson, S.H., et al., Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(1): p. 43-51.
53. Andersen, S.E. and M. Christensen, Hypoglycaemia when Adding Sulphonylurea to Metformin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2016.
54. Baba, S., et al., Comparison of gliclazide and glibenclamide treatment in non-insulin-dependent diabetes. *Tohoku J Exp Med*, 1983. 141 Suppl: p. 693-706.
55. Monami, M., et al., Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006. 22(6): p. 477-82.
56. Schramm, T.K., et al., Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *European heart journal*, 2011. 32(15): p. 1900-8.
57. Bo, S., et al., Mortality outcomes of different sulphonylurea drugs: the results of a 14-year cohort study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol*, 2013. 169(1): p. 117-26.
58. Juurlink, D.N., et al., Adverse cardiovascular events during treatment with glyburide (glibenclamide) or gliclazide in a high-risk population. *Diabet Med*, 2012. 29(12): p. 1524-8.
59. Sillars, B., et al., Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Obes Metab*, 2010. 12(9): p. 757-65.
60. Khalangot, M., et al., Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009. 86(3): p. 247-53.
61. Gerstein, H.C., et al., Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(24): p. 2545-59.
62. Pogatsa, G., et al., The effect of sulphonylurea therapy on the outcome of coronary heart diseases in diabetic patients. *Acta Med Hung*, 1992. 49(1-2): p. 39-51.
63. Draeger, K.E., et al., Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral anti-diabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *HORM. METAB. RES.*, 1996. 28(9): p. 419-25.

64. Pantalone, K.M., et al., The risk of overall mortality in patients with Type 2 diabetes receiving different combinations of sulfonylureas and metformin: a retrospective analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 2012. 29(8): p. 1029-35.
65. Pantalone, K.M., et al., Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2012. 14(9): p. 803-9.
66. Arruda-Olson, A.M., et al., Effect of second-generation sulfonylureas on survival in patients with diabetes mellitus after myocardial infarction. *Mayo Clin Proc*, 2009. 84(1): p. 28-33.
67. Mellbin, L.G., et al., The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J*, 2008. 29(2): p. 166-76.
68. Kilo, C., A. Meenan, and Z. Bloomgarden, Glyburide versus glipizide in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *CLINICAL THERAPEUTICS*, 1992. 14(6): p. 801-12.
69. Rosenstock, J., et al., Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther*, 1993. 15(6): p. 1031-40.
70. Dills, D.G. and J. Schneider, Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group. *HORM. METAB. RES.*, 1996. 28(9): p. 426-9.
71. Haider, Z., S. Obaidullah, and D. Fayyaz ud, Comparative study of glibenclamide & chlorpropamide in newly diagnosed maturity onset diabetics. *J Pak Med Assoc*, 1976. 26(2): p. 23-6.
72. Harrower, A.D., Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. *J Diabetes Complications*, 1994. 8(4): p. 201-3.
73. van Staa, T., L. Abenhaim, and J. Monette, Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol*, 1997. 50(6): p. 735-41.
74. Shorr, R.I., et al., Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc*, 1996. 44(7): p. 751-5.
75. Martinez, F., DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN USUARIOS ADULTOS MAYORES POLIMEDICADOS DE UN CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD, in Departamento de Farmacia, Facultad de Química. 2016, Pontificia Universidad Católica de Chile: not published. p. 153.
76. Roden, M., et al., Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013. 1(3): p. 208-19.
77. Stenlof, K., et al., Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin*, 2014. 30(2): p. 163-75.
78. Russell-Jones, D., et al., Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*, 2012. 35(2): p. 252-8.

79. Suzuki, K., et al., Greater Efficacy and Improved Endothelial Dysfunction in Untreated Type 2 Diabetes with Liraglutide versus Sitagliptin. *Dokkyo journal of medical sciences*, 2014. 41(3): p. 211-220.
80. Del Prato, S., et al., Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*, 2014. 16(12): p. 1239-46.
81. Ahren, B., et al., HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- 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*, 2014. 37(8): p. 2141-8.
82. Gallwitz, B., et al., 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*, 2012. 380(9840): p. 475-83.
83. Goke, B., et al., Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*, 2010. 64(12): p. 1619-31.
84. Seck, T., et al., Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*, 2010. 64(5): p. 562-76.
85. Arechavaleta, R., et al., 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*, 2011. 13(2): p. 160-8.
86. Nauck, M.A., et al., Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*, 2007. 9(2): p. 194-205.
87. Forst, T., et al., Effect of linagliptin compared with glimepiride on postprandial glucose metabolism, islet cell function and vascular function parameters in patients with type 2 diabetes mellitus receiving ongoing metformin treatment. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014. 30(7): p. 582-9.
88. Schernthaner, G., et al., Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes Obes Metab*, 2015. 17(7): p. 630-8.
89. Mogensen, U.M., et al., Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus--a retrospective nationwide study. *Diabetes Obes Metab*, 2014. 16(10): p. 1001-8.
90. Forst, T., et al., Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2010. 27(12): p. 1409-19.
91. Srivastava, S., et al., Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. *J Assoc Physicians India*, 2012. 60: p. 27-30.

92. Yang, W., et al., Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial(*). *Diabetes Obes Metab*, 2011. 13(1): p. 81-8.
93. Derosa, G., et al., Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Eur J Pharmacol*, 2011. 666(1-3): p. 251-6.
94. Derosa, G., et al., Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2010. 12(3): p. 233-40.
95. Gallwitz, B., et al., Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2012. 379(9833): p. 2270-8.
96. Zhang, H., et al., Exenatide reduces urinary transforming growth factor-beta1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res*, 2012. 35(6): p. 483-8.
97. Nauck, M.A., et al., Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*, 2011. 34(9): p. 2015-22.
98. Ridderstrale, M., et al., 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*, 2014. 2(9): p. 691-700.
99. Leiter, L.A., et al., Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*, 2015. 38(3): p. 355-64.
100. Nauck, M.A., et al., Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2014. 16(11): p. 1111-20.
101. Cefalu, W.T., et al., 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*, 2013. 382(9896): p. 941-50.
102. Del Prato, S., et al., Long-term glycaemic 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*, 2015. 17(6): p. 581-90.
103. Guzman, J.R., et al., Treatment of type 2 diabetes in Latin America: a consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. *Latin American Diabetes Association. Rev Panam Salud Publica*, 2010. 28(6): p. 463-71.
104. ETESA, Investigación N°3. Diabetes Mellitus tipo II Adultos. 2015, Ministerio de Salud de Chile.
105. Horvath, K., et al., Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. Cd005613.
106. Hermansen, K., et al., A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006. 29(6): p. 1269-74.

107. Philis-Tsimikas, A., et al., Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2006. 28(10): p. 1569-81.
108. N, T., et al., Once-daily insulin detemir added to oral antidiabetic drugs results in less weight gain and a trend for reduced hypoglycaemia in comparison to NPH insulin in Japanese patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia*, 2006. 49(Suppl 1): p. 609.
109. Yki-Jarvinen, H., A. Dressler, and M. Ziemer, Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care*, 2000. 23(8): p. 1130-6.
110. Yki-Jarvinen, H., et al., Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*, 2006. 49(3): p. 442-51.
111. Fritsche, A., M.A. Schweitzer, and H.U. Haring, Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2003. 138(12): p. 952-9.
112. Group, H.S.I., Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 2003. 20(7): p. 545-51.
113. Massi Benedetti, M., et al., A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*, 2003. 35(3): p. 189-96.
114. Riddle, M.C., J. Rosenstock, and J. Gerich, The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003. 26(11): p. 3080-6.
115. Eliaschewitz, F.G., et al., Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res*, 2006. 37(4): p. 495-501.
116. Pan, C.Y., et al., Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007. 76(1): p. 111-8.
117. Wang, X.L., et al., Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007. 76(1): p. 30-6.