



Ministerio de  
Salud

Gobierno de Chile

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

2016 - 2017

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS GRUPO DE EXPERTOS

QF. Roberto Amador	Sin conflictos de interés.
Dra. Carmen Gloria Aylwin	Sin conflictos de interés.
Dra. Maria Ester Aylwin	Sin conflictos de interés.
Dra. Carmen Gloria Bezanilla	Sin conflictos de interés.
Dra. Soledad Cáceres	Sin conflictos de interés.
EU. Carolina Carrasco	Sin conflictos de interés.
Dra. Ada Cuevas	Declara tener conflicto de intereses por: Colaboración para asistencia a congresos internacionales de cardiología por parte de los laboratorios farmacéuticos. Participación como panelista en cursos y congresos financiados por la industria farmacéutica (Genzyme, Merck Sharp Dhome)
EU. Catherine de la Puente	Sin conflictos de interés.
Dr. Ignacio Díaz	Sin conflictos de interés.
Dr. Gonzalo Godoy	Sin conflictos de interés.
Dr. Alberto Maíz	Sin conflictos de interés.
EM. Patricia Morgado	Sin conflictos de interés.
Dr. Felipe Pollak	Declara tener conflicto de interés por: Recibir honorarios por asesorías o actividades como Speaker de Novo Nordisk, Novartis, Astra Zeneca, Merck Serono y Sanofi. Participación a congresos financiados por la industria farmacéutica (Novartis, Janssen y Sanofi).
Dra. Mélanie Paccot	Sin conflictos de interés.
Dra. Carmen Solis	Sin conflictos de interés.
Sra. Magdalena Walbaum	Sin conflictos de interés.

## Pregunta 1 Metas HbA1c

Recomendaciones Internacionales para metas de HbA1c en adultos mayores

GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA/CONSENSO	META HBA1C	NIVEL DE EVIDENCIA
American Association of Clinical Endocrinologists (2011)	<6.5%: Adultos mayores sanos. 7%-8%: Antecedentes de hipoglicemia severa, expectativa de vida baja, complicaciones avanzadas, larga duración de la DM con dificultad para lograr las metas de HbA1c.	1A - para HbA1c <6,5%. D4 - Consenso para 7%-8%
Diabetes in Older Adults. Consensus Report (2012)	<7.5%: Adultos mayores sanos con pocas comorbilidades, funcional y cognitivamente sanos. <8%: Adultos mayores complejos con múltiples comorbilidades, estado funcional y cognitivo moderado. <8.5%: Adultos mayores muy complejos con mal estado de salud, baja expectativa de vida, dependencia y estado cognitivo bajo.	Sin Nivel de Evidencia entregado
ADA/European Association for the Study of Diabetes (2013)	Individualización de las metas de tratamiento. Basado en factores como edad, actitud del paciente, riesgo de eventos adversos, duración de la enfermedad, expectativa de vida, comorbilidades, complicaciones vasculares, recursos del paciente.	Sin Nivel de Evidencia entregado
American Geriatrics Society (2013)	Rango HbA1c entre 7.5% - 8%. Entre 7% and 7.5% en adultos mayores sanos con pocas comorbilidades y buen estado funcional. 8%-9% en adultos mayores con múltiples comorbilidades y baja expectativa de vida.	1A para HbA1c 7-8%, y IIA para 8-9%
Diabetes in the Elderly. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee (2013)	<7%: Adultos mayores sanos. <8.5%: Adultos mayores frágiles, con riesgo de hipoglicemia.	Grado D, Consenso
Managing Older People with Type 2 Diabetes. IDF (2013)	7.0-7.5% adultos mayores funcionalmente independientes. 7.0-8.0% para pacientes funcionalmente dependientes. 8.5% en pacientes frágiles, con demencia. Sin meta establecida en pacientes terminales.	Sin Nivel de Evidencia entregado
DCPNS/PATH, Canadá (2013)	8%-12% adultos mayores frágiles, evitar hiperglicemias sintomáticas.	Sin Nivel de Evidencia entregado
Consenso Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano (2013)	7 - 7.5% en ancianos no frágiles, 7.6 - 8.5 % en ancianos frágiles.	Nivel de Evidencia E, Consenso
Singapore Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Diabetes Mellitus (2014)	≤7.0%: adultos mayores sanos. 7.0-8.5% en pacientes con riesgo de efectos adversos, larga duración de la enfermedad, antecedentes de hipoglicemia severa, aterosclerosis y edad avanzada.	1A para HbA1c ≤7.0%, y D4 para 7.0-8.5%

<p>BCGuidelines.ca: Diabetes Care (2015)</p>	<p>≤7% adultos mayores funcionalmente independientes. 7.1-8.5%: alta dependencia funcional, enfermedad coronaria con alto riesgo de isquemia, múltiples comorbilidades, antecedentes de hipoglicemia severa, larga duración de la enfermedad sin logro de la meta ≤7% independiente de los fármacos utilizados.</p>	<p>Sin Nivel de Evidencia entregado</p>
<p>American Diabetes Association (2015, 2017)</p>	<p>&lt;7%: Adultos mayores sanos (pocas comorbilidades, buen estado funcional y cognitivo). &lt;8%: Adultos mayores con múltiples comorbilidades, estado funcional y cognitivo moderado. &lt;8.5%: Adultos mayores complejos con mal estado de salud, baja expectativa de vida, estado funcional y cognitivo bajo.</p>	<p>E - Consenso</p>
<p>NICE (2015)</p>	<p>Individualización de las metas de tratamiento. 7-7.5%: para la mayoría de los pacientes adultos. Considerar aumentar la meta en pacientes con complicaciones, baja expectativa de vida, alto riesgo de hipoglicemia, múltiples comorbilidades.</p>	<p>Evidencia de calidad alta a moderada</p>
<p>AACE/ACE Consensus Statement (2016)</p>	<p>≤6.5% para la mayoría de los pacientes adultos. 6.5%-8%: si es que la meta anterior no se puede cumplir sin un alto riesgo de eventos adversos. Pacientes con comorbilidades importantes o con alto riesgo de hipoglicemia.</p>	<p>Sin Nivel de Evidencia entregado</p>
<p>General practice management of type 2 diabetes. Australia (2014)</p>	<p>Individualización del tratamiento según las necesidades de los pacientes.                  ≤7% (rango 6.5-7.5): para la mayoría de pacientes adultos. 7.5-8.0%: antecedentes de hipoglicemia severa, baja expectativa de vida, complicaciones avanzadas, múltiples comorbilidades y dificultad de lograr la meta general a pesar de un tratamiento intensivo.</p>	<p>Grade A para la meta de población general. Sin Nivel de Evidencia entregado para la meta diferenciada.</p>

### Mortalidad por cualquier causa

AUTOR	AÑO	ANÁLISIS POR SUBPOBLACIÓN	METAS HBA1C	CALIDAD EVIDENCIA
Landman	2010	adultos >75 años	HbA1c 6.5–7.0% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: < 5 años de duración: HR 1.51 (1.17, 1.95); 5–11 años de duración: HR 1.04 (0.84, 1.28); ≥ 11 años de duración: HR 1.05 (0.85, 1.30)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Zoungas	2012	adultos ≥65 años	HbA1c 7.0% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: HR 1.40 (1.30, 1.52)	⊕⊕⊕○ Moderada
		duración de DM	HbA1c 7.0% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: ≥7 años de duración: HR 1.33 (1.22, 1.45). <7 años de duración: HR 1.51 (1.33, 1.71)	
		con enfermedad macrovascular	HbA1c 7.0% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: HR 1.42 (1.27, 1.59)	
		con enfermedad microvascular	HbA1c 7.0% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: HR 1.42 (1.25, 1.62)	
Eeg-Olofsson	2010	duración de DM	HbA1c 6–6.9% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: >7 años de duración: HR 1.07 (1.01, 1.13). <7 años de duración: HR 1.13 (1.05, 1.21)	⊕⊕⊕○ Moderada
		con antecedente enfermedad cardiovascular	HbA1c 6–6.9% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: HR 1.08 (1.01, 1.15)	

### Mortalidad Cardiovascular

AUTOR	AÑO	ANÁLISIS POR SUBPOBLACIÓN	METAS HBA1C	CALIDAD
Landman	2010	adultos >75 años	HbA1c 6.5–7.0% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: < 5 años de duración: HR 1.72 (1.19, 2.48); 5–11 años de duración: HR 1.18 (0.87, 1.60); ≥ 11 años de duración: HR 1.16 (0.86, 1.58)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eeg-Olofsson	2010	duración de DM	HbA1c 6–6.9% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: >7 años de duración: HR 1.07 (1.01, 1.14). <7 años de duración: HR 1.14 (1.05, 1.24)	⊕⊕⊕○ Moderada
		con antecedente enfermedad cardiovascular	HbA1c 6–6.9% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: HR 1.09 (1.01, 1.17)	

## Eventos macrovasculares y Enfermedad Cardiovascular

AUTOR	AÑO	ANÁLISIS POR SUBPOBLACIÓN	METAS HBA1C	CALIDAD
Zoungas	2012	adultos ≥65 años	HbA1c 7.0% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: HR 1.40 (1.30, 1.51)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
		duración de DM	HbA1c 7.0% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: ≥7 años de duración: HR 1.30 (1.21, 1.41). <7 años de duración: HR 1.54 (1.38, 1.72)	
		con enfermedad macrovascular	HbA1c 7.0% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: HR 1.38 (1.25, 1.52)	
		con enfermedad microvascular	HbA1c 7.0% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: HR 1.44 (1.27, 1.62)	
Eeg-Olofsson	2010	duración de DM	HbA1c 6-6.9% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: >7 años de duración: HR 1.10 (1.06, 1.14). <7 años de duración: HR 1.08 (1.03, 1.13)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
		con antecedente enfermedad cardiovascular	HbA1c 6-6.9% como referencia. Por 1% de aumento de HbA1c: HR 1.10 (1.05, 1.16).	
Zhao	2013	Adultos entre 60-94 años	HbA1c <6% como referencia. 6.0 - 6.9% HR 2.02 (0.94, 4.35) 7.0 - 7.9% HR 3.19 (1.42, 7.18), 8.0 - 8.9% HR 3.06 (1.18, 7.95) 9.0 - 9.9% HR 2.37 (0.80, 7.01) ≥ 10% HR 3.19 (1.27, 8.00)	⊕⊕⊕⊕ Moderada

**Tabla 2b. Comparación directa Sulfonylureas versus Inhibidores DPP4**

SULFONILUREAS VERSUS INHIBIDORES DE DPP4									
OUTCOMES	Nº DE ESTUDIOS (SUJETOS)	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	INDIRECTNESS	IMPRECISIÓN	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	EFEECTO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (GRADE)	
Control glicémico	4 (2363)	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Baja	Diferencia de la media entre grupos de: -0.13%, -0.22% y -0.28% a favor de SU	⊕⊕⊕⊕ Moderada	
Mortalidad	1 (426)	No se detecta	No se puede determinar	Directa	Imprecisa	Media	Inhibidores de DPP-4 favorecidos. SU: 7/212, 3.3% iDPP4: 3/210, 1.4%	⊕⊕⊕⊕ Baja	
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	5 (2157)	No se detecta	Consistente	Directa	Precisa	Media	Inhibidores de DPP-4 favorecidos; rango en OR: 3.8-12.4. Rango en RD: 6%-15%.	⊕⊕⊕⊕ Moderada	
Hipoglicemia Severa	3 (1715)	No se detecta	Inconsistente	Directa	Imprecisa	Baja	SU: 6 eventos/212 pacientes, 2.8%. iDPP4: 3 eventos/210 pacientes, 1.4%. En otros estudios no se encontraron eventos.	⊕⊕⊕⊕ Baja	
Aumento de peso	4 (2363)	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Baja	Inhibidores de DPP-4 favorecidos. Rango diferencia de la media 0.9-1.8 kg. SU: media +1,2 y +1.6 kg iDPP4: media -0,4 kg y 0,8 kg	⊕⊕⊕⊕ Moderada	
Efectos adversos GI	3 (1745)	No se detecta	Inconsistente	Directa	Imprecisa	Baja	No se favorece ningún fármaco. Un estudio reporta menor náusea en iDPP4 (p=0,025). Segundo estudio no encuentra DS entre fármacos.	⊕⊕⊕⊕ Baja	

GI: Gastrointestinales (náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal)

**Tabla 3b. Comparación directa Glibenclamida versus Gliclazida, Glimепirida o Glipizida**

GLIBENCLAMIDA VERSUS GLIPIZIDA, GLICLAZIDA Y GLIMEPIRIDA								
OUTCOMES	Nº DE ESTUDIOS (SUJETOS)	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	INDIRECTNESS	IMPRECISIÓN	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	EFEECTO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (GRADE)
Control glicémico	5 estudios (1702)	Sospecha	Consistente	Directa	Precisa	Alta	Diferencia de la media -0.3% (IC 95% -0.13, 0.07%)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Mortalidad	1 EAC (289) 8 Obs (191856)						Glibenclamida vs Gliclazida RR 1.52 (1.13, 2.04)	
	1 EAC (1044) 8 Obs (219022) 1 EAC (34) 9 Obs (222523)	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Baja	Glibenclamida vs Glimепirida RR 1.24 (1.07, 1.44)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Hipoglicemia total	8 EAC (3313) 2 Obs (47263)	Sospecha	Consistente	Directa	Precisa	Baja	RR 1.83 (1.35-2.49)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
							Glibenclamida vs Glipizida RR 1.9 (1.2-2.9). Glibenclamida vs Gliclazida: RR 1.35 (1.08; 1.69)	
Aumento de peso	2 estudios (498)	Sospecha	Consistente	Directa	Imprecisa	Alta	Diferencia de la media 2.49 Kg (-0.48, 5.47)	⊕⊕⊕⊕ Baja



Tabla 4b. Comparación directa Inhibidores de SGLT2 versus Inhibidores DPP4

INHIBIDORES DE DPP4 VERSUS INHIBIDORES DE SGLT2									
OUTCOMES	Nº DE ESTUDIOS (SUJETOS)	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	INDIRECTNESS	IMPRECISIÓN	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	EFEECTO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (GRADE)	
Control glicémico	1 (899)	No se detecta	No se puede determinar	Directa	Imprecisa	Baja	Insuficiente la evidencia para determinar diferencias. Diferencia no significativa entre grupos de 0.01% (-0.03%, 0.3%). No se favorece ningún fármaco.	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	
Mortalidad	2 (1468)	No se detecta	Inconsistente	Directa	Imprecisa	Media	1/155 muerte reportada para el grupo de Sitagliptina. No se puede determinar diferencias.	⊕⊕⊕⊕ Baja	
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	1 (670)	No se detecta	No se puede determinar	Directa	Imprecisa	Baja	No se favorece ningún fármaco. <1% en cada grupo reportaron hipoglicemias.	⊕⊕⊕⊕ Baja	
Hipoglicemia Severa	1 (670)	No se detecta	No se puede determinar	Directa	Imprecisa	Baja	No se favorece ningún fármaco. No se reportaron hipoglicemias severas en ningún grupo.	⊕⊕⊕⊕ Baja	
Aumento de peso	1 (899)	No se detecta	No se puede determinar	Directa	Precisa	Baja	Inhibidores de SGLT-2 favorecidos. Diferencia de media entre grupos: 2.5 kg (Emp 10 mg diarios) y 2.7 kg (Emp 25 mg diarios).	⊕⊕⊕⊕ Moderada	
Efectos adversos GI	-	-	-	-	-	-	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.	NA	

\*GI: Gastrointestinales (nausea, vómitos, diarrea, dolor abdominal)

**Tabla 5b. Comparación directa Análogos de receptor de GLP-1 versus Inhibidores DPP4**

ANÁLOGOS DE GLP1 VERSUS INHIBIDORES DE DPP4								
OUTCOMES	Nº DE ESTUDIOS (SUJETOS)	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	INDIRECTNESS	IMPRECISIÓN	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	EFEECTO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (GRADE)
Control glicémico	2 (860)	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Media	Diferencia de la media: 0.4%, (0.07% a 0.49%) y 1.3%, (-0.6% a 3.2%). Análogos de receptor GLP-1 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Mortalidad	1 (411)	No se detecta	No se puede determinar	Directa	Imprecisa	Media	No se puede determinar, no se reportaron casos durante el estudio.	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	1 (411)	No se detecta	No se puede determinar	Directa	Imprecisa	Baja	Análogos de receptor GLP-1 (13/248, 5,2%), Inhibidores de DPP4 (5/163%, 3,1%). Inhibidores de DPP-4 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Hipoglicemia Severa	1 (411)	No se detecta	No se puede determinar	Directa	Imprecisa	Baja	No se favorece ningún fármaco. No se reportaron hipoglicemias severas en ningún grupo.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Aumento de peso	2 (860)	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Baja	Diferencia de media entre grupos: 1.2 kg (0.5 a 1.9 kg) y 1.5 kg (-2.4 kg a 2.7kg). Análogos de receptor GLP-1 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Efectos adversos GI	1 (411)	No se detecta	No se puede determinar	Directa	No se puede determinar	Baja	Inhibidores de DPP-4 favorecidos. 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.	⊕⊕⊕⊕ Baja

\*GI: Gastrointestinales (nausea, vómitos, diarrea, dolor abdominal)

Tabla 6b. Comparación directa Metformina + Sulfonilureas versus Metformina + Inhibidores de DPP4

COMBINACIÓN METFORMINA-SULFONILUREAS VERSUS METFORMINA-INHIBIDORES DE DPP4								
OUTCOMES	Nº DE ESTUDIOS (SUJETOS)	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	INDIRECTNESS	IMPRECISIÓN	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	EFFECTO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Control glicémico	EAC: 4 (3300) <12 meses.	No se detecta	Inconsistente	Directa	Precisa	Media	No se favorece ninguna combinación.	⊕⊕⊕⊕ Baja
	EAC: 5 (7270)>24 meses	No se detecta	Consistente	Directa	Precisa	Alta	No se favorece ninguna combinación.	⊕⊕⊕⊕ Baja
	EAC: 2 (1755) <12 meses.	No se detecta	Inconsistente	Directa	Imprecisa	Media	No se puede determinar.	⊕⊕⊕⊕ Baja
Mortalidad	EAC: 5 (6693) Obs: 1 (47433)>24 meses	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Media	EAC: OR 0.64, 95% IC (0.27 a 1.5). Obs: RR ajustado 0.65, 95% IC 0.54 a 0.8 Metformina-Inhibidores de DPP4 favorecidos para mortalidad a largo plazo.	⊕⊕⊕⊕ Baja
	11 (6757)	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Media	Metformina-Inhibidores de DPP4 favorecidos. OR para estudios ≤52 semanas: 0.19 (0.1-0.36). OR para estudios >52 semanas: 0.1 (0.04-0.14).	⊕⊕⊕⊕ Alta

Hipoglicemia Severa	6 (4717)	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Media	Metformina- Inhibidores de DPP4 favorecidos. OR para estudios ≤52 semanas: 0.16 (0.05-0.56). OR para estudios >52 semanas: 0.09 (0.03- 0.26).	⊕⊕⊕⊕ Alta
Aumento de peso	5 (3300) <12 meses.	No se detecta	Consistente	Directa	Precisa	Baja	Metformina- Inhibidores de DPP4 favorecidos; Diferencia de media entre grupos: 2.1 kg (1.8- 2.3).	⊕⊕⊕⊕ Alta
	5 (7270) >24 meses	No se detecta	Consistente	Directa	Precisa	Alta	Metformina- Inhibidores de DPP4 favorecidos. Diferencia de media entre grupos: 2.38 kg (1.89 a 2.86).	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Efectos adversos GI	7 (8321)	No se detecta	Consistente	Directa	Precisa	Baja	No se favorece ninguna combinación. Para diarrea OR: 0.97 (0.8-1.2).	⊕⊕⊕⊕ Alta

\*GI: Gastrointestinales (nausea, vómitos, diarrea, dolor abdominal)

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

METFORMINA-SULFONILUREAS VERSUS METFORMINA-ANÁLOGOS DE GLP1									
OUTCOMES	Nº DE ESTUDIOS (SUJETOS)	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	INDIRECTNESS	IMPRECISIÓN	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	EFEECTO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
Control glicémico	6 (4375)	No se detecta	Consistente	Directa	Precisa	Media	Diferencia de la media -0.26% (-0.48% a -0.03%) Combinación de Metformina-Exenatide favorecido.	⊕⊕⊕⊕ Baja	
Mortalidad	EAC: 2 (1678) Obs: 1 (29437)	No se detecta	Consistente - No se puede determinar	Directa - Directa	Imprecisa - Precisa	Alta - Media	1% de muertes para ambas combinaciones. RR 0.77 (0.51 a 1.17) en el estudio observacional. No se favorece ninguna combinación.	⊕⊕⊕⊕ Baja	
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	3 (2557)	No se detecta	Consistente	Directa	Precisa	Media	Metformina- Análogos de GLP-1 favorecidos en estudios de 16 -238 semanas. Rango en OR: 0.07-0.29; Rango en RD: -30% a -15%.	⊕⊕⊕⊕ Moderada	
Hipoglicemia Severa	3 (2557)	No se detecta	Inconsistente	Directa	Imprecisa	Media	OR 2.99 (0.12 a 73.53) favor de Met + SU OR 0.20 (0.01 a 4.10) favor de Met + Análogo GLP-1 No se favorece ninguna combinación.	⊕⊕⊕⊕ Baja	
Aumento de peso	4 (3304)	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Media	Metformina- Análogos de GLP-1 favorecidos. Rango de diferencia entre grupos: 2.4-12.3 kg.	⊕⊕⊕⊕ Moderada	
Efectos adversos GI*	3 (2018)	No se detecta	Inconsistente	Directa	Imprecisa	Media	Metformina + Sulfonilureas favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Baja	

\*GI: Gastrointestinales (nausea, vómitos, diarrea, dolor abdominal)

Tabla 8b. Comparación directa Metformina + Sulfonilureas versus Metformina + Inhibidores de SGLT-2

METFORMINA-SULFONILUREAS VERSUS METFORMINA-INHIBIDORES DE SGLT-2									
OUTCOMES	Nº DE ESTUDIOS (SUJETOS)	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	INDIRECTNESS	IMPRECISIÓN	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	EFECTO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (GRADE)	
Control glicémico	3 (3815)	No se detecta	Consistente	Directa	Precisa	Baja	Diferencias en HbA1c de 0.17% (0.1% - 0.2%). Metformina-Inhibidores de SGLT-2 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Moderada	
Mortalidad	3 (3815)	No se detecta	Inconsistente	Directa	Imprecisa	Alta	OR 0.86 (0.29 a 2.55). Diferencia en riesgo -0.2% (-0.8 a 0.5%). No se favorece ninguna combinación.	⊕⊕⊕⊕ Baja	
Hipoglicemia Leve, Moderada y Total	3 (3815)	No se detecta	Consistente	Directa	Precisa	Baja	OR 0.08 (0.03-0.17). Metformina-Inhibidores SGLT-2 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Hipoglicemia Severa	2 (1779)	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Baja	Rango OR, 0.13-0.23; Rango en RD, -3%-1%. Metformina-Inhibidores SGLT-2 favorecidos en estudios de 1-2 años.	⊕⊕⊕⊕ Moderada	
Aumento de peso	3 (3815)	No se detecta	Consistente	Directa	Precisa	Baja	Diferencia de la media 4.7 kg (4.4-5.0 kg). Metformina-Inhibidores SGLT-2 favorecidos.	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Efectos adversos GI	3 (3177)	No se detecta	Consistente	Directa	Imprecisa	Baja	No se reportaron efectos adversos para ningún grupo. No se favorece ninguna combinación.	⊕⊕⊕⊕ Baja	

\*GI: Gastrointestinales (nausea, vómitos, diarrea, dolor abdominal)

**Tabla 9. Tratamiento con Insulina**

GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA/ CONSENSO	INICIO TRATAMIENTO CON INSULINA	NIVEL DE EVIDENCIA
Gómez Huelgas R (2013)	En pacientes con HbA1c > 8.5%, con clínica importante de hiperglicemia (cetosis y/o pérdida de peso) en el momento de manifestarse la enfermedad, suele ser necesario comenzar el tratamiento con insulina, sola o asociada con Metformina.	2 b
Guzmán JR (2010)	Indicar insulina en casos de: Incapacidad para obtener y mantener niveles glicémicos adecuados. Control glucémico inadecuado en presencia de pérdida acelerada de peso y/o un peso cercano al deseable. Tendencia a la cetosis. Aparición de una enfermedad crónica concomitante que cause descompensación de la diabetes en forma directa o a través del tratamiento. Identificación de una causa secundaria durante el curso de la diabetes que comprometa severamente la acción y/o producción de insulina. En casos de contraindicación para los hipoglicemiantes orales, como insuficiencia renal o hepática.	5
ADA/European Association for the Study of Diabetes (2013)	Los pacientes con un alto valor de HbA1c ( $\geq 9,0\%$ ) tienen una baja probabilidad de lograr un objetivo normal con la monoterapia. Por lo tanto, se justifica comenzar directamente con una combinación de dos agentes no insulínicos o con insulina. Si un paciente se presenta con importantes síntomas de hiperglicemia o tiene la glucosa en plasma elevada (por ejemplo, 300 a 350 mg / dl) o la HbA1c $\geq 10.0$ a 12.0%, el tratamiento con insulina debe ser fuertemente considerado desde el principio. Si la combinación de tres medicamentos no logra un buen control, se usa insulina, combinando esquemas basal, intermedio, y de acción rápida.	5
International Diabetes Federation (2012)	Los tratamientos de segunda línea, cuando no se están logrando los objetivos de control de la glucosa, consideran, entre otras alternativas, añadir insulina de acción rápida. La terapia de tercera línea, cuando los objetivos de control de la glucosa ya no están siendo logrados, considera iniciar insulina o añadir un tercer agente oral.	2 B
The Canadian Society of Endocrinology and Metabolism (2013)	Si la HbA1C es > 8.5%, iniciar la terapia de combinación con 2 agentes, uno de los cuales pueden ser de insulina. Los individuos con hiperglicemia sintomática y descompensación metabólica deben recibir un régimen antidiabético inicial que contiene la insulina.	1 A

Singapore Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Diabetes Mellitus (2014)	El inicio de insulina debiese considerarse si el tratamiento óptimo no logra la meta de control de glicemia. Se constata con 2 HbA1c seguidas > 8% en un periodo de 3-6 meses. En pacientes con la glicemia descontrolada (HbA1c >10%, o glicemia en ayuno >16.7mmol/L), presencia de cetosis, o diabetes sintomática: poliuria, polidipsia y pérdida de peso, se debe considerar iniciar el tratamiento con insulina junto a un cambio del estilo de vida.	1 A
BCGuidelines.ca: Diabetes Care (2015)	Los individuos con hiperglicemia sintomática y descompensación metabólica se recomienda iniciar tratamiento con insulina + metformina.	No entrega nivel de evidencia.
American Diabetes Association (2015)	En pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, marcadamente sintomáticos, y con los niveles de glucosa en sangre elevados, se sugiere considerar la terapia con insulina, con o sin agentes adicionales, desde el principio. Si la monoterapia oral, indicada en el período máximo, con dosis tolerada, no alcanza el objetivo de A1C después de 3-6 meses, añadir un segundo agente oral, un tipo glucagón péptido-1 (GLP-1) agonista del receptor, o la insulina.	E A
NICE (2015)	Considerar inicio de terapia con insulina si el paciente debuta con HbA1c >9%. Considerar indicar insulina cuando el paciente no logra la meta de HbA1c con dos hipoglicemiantes.	Débil a favor
AACE/ACE Consensus Statement (2016)	En pacientes con terapia dual que tienen HbA1c >8% se debe considerar el inicio del tratamiento con insulina. En pacientes con debut de Diabetes Mellitus tipo 2 con HbA1c >9% y con sintomatología se debe iniciar el tratamiento con insulina.	No entrega nivel de evidencia.
General practice management of type 2 diabetes. Australia (2014)	En pacientes con terapia dual con máximas dosis recomendadas que no logran la meta individualizada de HbA1c (sintomáticos como asintomáticos) se debe iniciar el tratamiento con insulina. El tratamiento con insulina pudiese considerarse en pacientes adultos mayores o institucionalizados con HbA1c >9%.	No entrega nivel de evidencia.



Tabla 10.1: Detemir + orales vs. NPH + orales en DM 2

GRADE							Resumen			
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Sesgo de Publicación	Nº de pacientes		Efecto	Calidad
							determir + orales	NPH + orales	Relative (95% CI)	
<b>Control Glicémico (HbA1c)</b>										
3 <sup>1</sup>	RCT	muy seria <sup>2</sup>	no seria	no seria	no seria	serio <sup>3</sup>	579	580	0.13% (-0.03 a 0.22)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<b>Hipoglicemia severa</b>										
2 <sup>4</sup>	RCT	muy seria <sup>2</sup>	seria <sup>5</sup>	no seria	no seria	serio <sup>3</sup>	0/0 (0%) <sup>6</sup>	0%	RR 0.75 (0.03 a 20.01)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
<b>Hipoglicemia nocturna</b>										
2 <sup>4</sup>	RCT	muy seria <sup>2</sup>	no seria	no seria	no seria	serio <sup>3</sup>	0/0 (0%) <sup>6</sup>	0%	RR 0.53 (0.31 a 0.91)	⊕⊕⊕⊕ Baja

<sup>1</sup> Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006, Tajima 2006

<sup>2</sup> Ninguno de los ensayos fue doble-cego, randomización no descrita en los ensayos; outcome medido no en forma ciega.

<sup>3</sup> Mayoría de los ensayos son auspiciados por la industria

<sup>4</sup> Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006

<sup>5</sup> Heterogeneidad significativa con I<sup>2</sup>=68,8%

<sup>6</sup> N con el evento y N en cada grupo no descrita en la revisión, total N=808.

**Tabla 10.2: Glargina + orales vs. NPH + orales en DM 2**

GRADE					Resumen					
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Sesgo de Publicación	Nº de pacientes glargine + orales	NPH + orales	Efecto Relative (95% CI)	Calidad
<b>Control Glicémico (HbA1c)</b>										
9 <sup>1</sup>	RCT	muy seria <sup>2</sup>	no seria	no seria	no seria	serio <sup>3</sup>	1689	1708	Diferencia de -0.05% (-0.13 a 0.04)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<b>Hipoglicemia severa</b>										
7 <sup>7</sup>	RCT	muy seria <sup>4</sup>	seria <sup>5</sup>	no seria	no seria	serio <sup>3</sup>	0/0 (0%) <sup>6</sup>	0%	RR 0.66 (0.29 a 1.48)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
<b>Hipoglicemia nocturna</b>										
7 <sup>7</sup>	RCT	muy seria <sup>4</sup>	no seria <sup>6</sup>	no seria	no seria	serio <sup>3</sup>	0/0 (0%)	0%	RR 0.56 (0.47 a 0.68)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja

<sup>1</sup> Yki-Jarvinen 2000, Fritsche 2003, HOE 2003, Massi Benedetti 2003, Riddel 2003, Eliaschewitz 2006, Yki-Jarvinen 2006, Wang 2007

<sup>2</sup> Ninguno de los ensayos fue doble ciego, ocultamiento de la secuencia no claro en los ensayos, la medición de los outcomes no fue ciega o no fue reportada como ciega, 5 ensayos detallaron métodos de randomización.

<sup>3</sup> La mayoría auspiciado por la industria

<sup>4</sup> Ninguno de los ensayos fue doble ciego, ocultamiento de la secuencia no claro en los ensayos, la medición de los outcomes no fue ciega o no fue reportada como ciega, 5 ensayos detallaron métodos de randomización.

<sup>5</sup> Heterogeneidad significativa con I<sup>2</sup>=64.3%

<sup>6</sup> N con el evento y N en cada grupo no especificada por la revisión N:2866.

<sup>7</sup> Eliaschewitz 2006, Pan 2007, Wang 2007, Fritsche 2003, Massi Benedetti 2003, Yki-Jarvinen 2000, HOE 2003.