

Evaluación de Sitagliptina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática de costo-efectividad

Rojas-Velasco Giovanni¹, Solís Paola², Gaona Richard³, Nunes Altacilio⁴

¹ Médico Familiar-Docente, Universidad Central del Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9117-9223>

² Médico General, Stanford University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1725-232X>

³ Médico General, Universidad Central del Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4006-6552>

⁴ Docente, Departamento de Medicina Social, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade São Paulo – Brasil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9934-920X>

Correspondencia: Giovanni Rojas; gwojas@uce.edu.ec

Recibido: 9 de febrero de 2020.

Aceptado: 28 de junio de 2020

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública mundial y es una de las principales causas de mortalidad en Ecuador. La Sitagliptina fue el primer fármaco potenciador del sistema de las incretinas comercializado localmente. Los países no tienen recursos ilimitados para atender las necesidades de salud de su población, por lo que deben adoptar las intervenciones sanitarias más adecuadas, considerando los costos que un país pueda asumir y sostener.

Objetivo: Sintetizar los resultados de estudios de costo-efectividad de la sitagliptina para el tratamiento oral combinado de pacientes adultos con diabetes tipo 2 en comparación con sulfonilureas.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática sin metaanálisis basado en las recomendaciones PRISMA. Los términos de búsqueda se estructuraron en base a la estrategia PICO y la pesquisa se realizó en las bases de datos: Pubmed, Tripdatabase y Pubmed Central para artículos de evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y guías de práctica clínica, y para las políticas de cobertura se utilizó HTAivortal y Google avanzado.

Resultados: Se seleccionaron 3 ensayos clínicos y 8 revisiones sistemáticas-metaanálisis, 2 estudios de cohorte, 3 políticas de cobertura y 1 estudio de costo-efectividad. Tres revisiones sistemáticas establecieron pocos efectos modestos en cuanto a los efectos hipoglucemiantes de sitagliptina en adultos y adultos mayores; con un bajo riesgo de hipoglucemia. Un metaanálisis de 25 ensayos clínicos reportó mayor riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con sitagliptina. Una revisión sistemática con evaluación económica mostró que la sitagliptina con metformina fue una alternativa costo-efectiva versus añadir una sulfonilurea o roziglitazona.

Conclusiones: Por el perfil de costo-efectividad podría considerarse a la sitagliptina como segundo fármaco para pacientes que no consiguen control glicémico con dosis máximas de metformina, o en donde su asociación a una sulfonilurea no sea factible (por riesgos de hipoglucemia o adultos mayores).

Palabras-clave: Fosfato De Sitagliptina, Diabetes Mellitus Tipo 2, Costo-Efectividad, Evaluación Económica.

Evaluation of Sitagliptin for the treatment of adult patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of cost-effectiveness

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes mellitus is a global public health problem, being one of the main causes of mortality in Ecuador. Sitagliptin was the first locally marketed incretin-enhancing drug. Countries do not have unlimited resources to meet the health needs of their population, so they must adopt the most appropriate health interventions, considering the costs that a country can assume and sustain.

Objective: To synthesize the results of cost-effectiveness studies of sitagliptin for combined oral treatment of adult patients with type 2 diabetes, compared with sulfonylureas.

Methodology: This is a systematic review study without meta-analysis, conducted on PRISMA recommendations. The information search was structured under the PICO strategy and the searches were conducted in Pubmed, Tripdatabase and Pubmed Central for articles on health technology evaluations, economic evaluations and clinical practice guides and for coverage policies HTAivortal and advanced Google were used.

Results: 3 clinical trials and 8 systematic reviews-meta-analysis, 2 cohort studies, 3 coverage policies and 1 cost-effectiveness study were selected. Three systematic reviews establish few effects regarding the hypoglycemic effects of sitagliptin in adults and elderly, with a low risk of hypoglycemia. A meta-analysis of 25 clinical trials reported an increased cardiovascular risk in patients treated with sitagliptin. A systematic review with economic evaluation showed that sitagliptin with metformin was a cost-effective alternative, versus adding a sulfonylurea or roziglitazona.

Conclusions: Due to its cost-effectiveness profile, sitagliptin could be considered as a second drug for patients who do not achieve glycemic control with maximum doses of metformin, or where its association with a sulfonylurea is not feasible (due to risks of hypoglycemia or elderly).

Key words: Sitagliptin Phosphate, Diabetes Mellitus, Type 2, Cost-effectiveness, Economic Evaluation.

Cómo citar este artículo: Rojas-Velasco G, Solís P, Gaona R, Nunes A. Evaluación de Sitagliptina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática de costo-efectividad. Rev Fac Cien Med (Quito). 2020; 45(2): 8-20



Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Informe Mundial sobre la Diabetes publicado en 2016 estimó que la prevalencia global de esta dolencia en adultos llega a un 8,5%¹, principalmente en los países de medianos y bajos ingresos. Para el año 2017, se reportó una prevalencia mundial de diabetes de 8,8% (con un 90% de casos pertenecientes a diabetes mellitus tipo 2) y para ese año en América Latina, se estimó que al menos el 9,6% de su población padecía de esta enfermedad con un número de casos creciente². En el 2018 en Ecuador, la diabetes mellitus constituyó la segunda causa de mortalidad general, ubicándose en el segundo lugar entre las mujeres adultas y cuarto lugar para los hombres³.

Dentro del metabolismo de la glucosa, las hormonas incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa y son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y el GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa), aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. En relación con las estrategias farmacológicas para potenciar el sistema de las incretinas se pueden administrar agonistas de los receptores de incretinas (GLP-1 como exenatida), o inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4, como sitagliptina), enzima que hidroliza las incretinas^{4,5}.

La actividad del GLP-1 y de GIP está limitada por la enzima DPP-4 que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de estas hormonas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente^{4,5}.

Se han descrito las siguientes indicaciones para sitagliptina en la diabetes mellitus tipo 2^{4,5}:

- Como monoterapia, cuando la dieta y el ejercicio no logran controlar adecuadamente la enfermedad, y metformina no puede prescribirse por contraindicaciones o intolerancia.
- Como terapia oral doble para mejorar el control glucémico en combinación con metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio junto con el tratamiento de metformina sola, no logren un control glucémico adecuado.
- Combinado con una sulfonilurea, cuando la dieta y el ejercicio junto con el tratamiento de la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea no logren un control glucémico adecuado, y no pueda prescribirse metformina por contraindicaciones o efectos adversos.
- En combinación con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los que el uso de un agonista PPAR γ (p. ej., una tiazolidinadiona) es adecuado, y cuando la dieta y ejercicio más estos agonistas no proporcionan un control glicémico adecuado.

Sitagliptina podría prescribirse en terapia oral triple con fármacos como metformina y agonistas PPAR γ , cumpliendo directrices similares a las de la terapia oral doble. Puede usarse como terapia adicional a la insulina (con o sin metformina). Está contraindicado su uso en pacientes con diabetes tipo 1 y cetoacidosis diabética, y ha sido poco estudiada en pacientes con historia de pancreatitis aguda.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) menciona similares indicaciones y contraindicaciones para su prescripción, y autorizó su comercialización en 2007⁵. La sitagliptina está indicada por la Food and Drug Administration (FDA) tanto en monoterapia, como asociado a metformina o un agonista PPAR γ en pacientes con diabetes tipo 2 en los que el control dietético y el ejercicio físico no consiguen un adecuado control glucémico, aprobando su comercialización en 2006⁶. Su posología recomendada es de 100mg al día, con un costo promedio en Ecuador de 1,82 dólares por tableta, siendo el primer inhibidor DPP-4 comercializado en el país⁷.

Los países no poseen recursos ilimitados para atender a la diabetes mellitus tipo 2, pues requieren dirigir sus esfuerzos a otros grupos prioritarios

como por ejemplo la población infantil y materna. Así surge la necesidad de utilizar la mejor evidencia científica disponible para adoptar las intervenciones sanitarias más adecuadas, considerando los costos que un país pueda asumir y sostener en consonancia con los principios de la Atención Primaria en Salud⁸.

Para ello se requiere de evaluaciones económicas que además de estimar los costos de las intervenciones en diferentes escenarios, cuantifiquen los potenciales beneficios sanitarios esperados (como pueden ser los desenlaces clínicos relevantes para cada condición, mortalidad, calidad de vida, indicadores de uso de servicios sanitarios; etc.), analizados mediante modelos matemáticos o estudios clínicos⁹. Esto justifica la realización de investigaciones referentes a las nuevas intervenciones farmacológicas en la diabetes mellitus tipo 2 a fin de establecer la utilidad de estas, lo cual armoniza con las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador¹⁰.

De esta manera en el presente estudio se buscó sintetizar los principales resultados de estudios publicados sobre la costo-efectividad de sitagliptina para el tratamiento oral combinado de pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con las sulfonilureas, para una potencial recomendación de su uso en el sector público de salud.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática sin metaanálisis siguiendo las recomendaciones PRISMA. La búsqueda de información se estructuró bajo el sistema PICO con los siguientes términos clave: Diabetes mellitus Type 2, Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors, Metformin, Glybenclamide-Glyburide, Sitagliptin, Hemoglobin A Glycosylated, Quality of life/Value of life, Mortality, Hypoglycemia, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, y Cost Effectiveness. La búsqueda de información se realizó principalmente en las bases de datos: MEDLINE, LILACS, EMBASE/SCOPUS y Cochrane Library. Se utilizaron el buscador Pubmed, y el metabuscador Tripdatabase para artículos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas (EE) y guías de práctica clínica (GPC) considerando un intervalo de 10 años de publicación (entre 2007

a 2017). Se privilegiaron artículos en que se comparase directa o indirectamente a sitagliptina con sulfonilureas, de preferencia con glibenclamida.

Para las políticas de cobertura se utilizó HTAiVortal, Google avanzado y consulta en agencias de regulación de medicamentos (EMA y FDA). Se priorizaron revisiones sistemáticas-metaanálisis, ensayos clínicos, estudios observacionales (cohorte), ETS, EE, GPC y políticas de cobertura. Se excluyeron artículos que no permitieron su acceso a texto completo, que hicieran referencia directa a fármacos distintos a los tres que se buscó comparar, y estudios en modelos animales. El análisis crítico se realizó en base a los criterios PRISMA para revisiones sistemáticas, instrumento de riesgo de sesgos del manual metodológico de la Colaboración Cochrane para Ensayos Clínicos Aleatorizados, los instrumentos del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) para ensayos clínicos no aleatorizados, y la escala Newcastle-Ottawa para estudios observacionales.

La selección, análisis crítico y extracción de información se realizó por dos miembros del equipo de investigación (GR y PS o RG), y en caso de discrepancias éstas fueron resueltas por el supervisor general del proyecto doctoral (AN). Se revisaron los títulos encontrados, y en aquellos que contenían la intervención a evaluar se procedió a la lectura del resumen para verificar los comparadores. Si se encontraban acordes con el objetivo del estudio y cumplían con los criterios de selección, fueron revisados los textos completos. Con el objetivo de mantener el proceso sistematizado y transparente se utilizó el flujograma PRISMA para el proceso de identificación y selección (figura 1).

La evaluación general de la calidad de evidencia encontrada siguió la estrategia GRADE, la cual considera 5 aspectos que pueden modificar la calificación de la evidencia: El riesgo de sesgo de los estudios, la precisión de las estimaciones (IC 95%), la inconsistencia en los resultados de los artículos evaluados, la aplicación directa de la evidencia según la pregunta de investigación bajo evaluación y la posibilidad que en el conjunto de evidencia haya sesgo de publicación. Una síntesis completa de la calidad de los artículos seleccionados se presenta en una tabla de resumen de evidencia (tabla 1).

El protocolo general de realización del proyecto que incluyó a esta revisión sistemática fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de Investigación del Hospital Eugenio Espejo (mayo del 2017).

Resultados

Se seleccionaron 13 estudios correspondientes a 3 ensayos clínicos, 8 revisiones sistemáticas-metaaná-

lisis y 2 estudios de cohorte. Entre los estudios seleccionados, 3 hablan de políticas de cobertura de medicamentos, 1 de costo-efectividad y 2 informes de evaluación de tecnología sanitaria (figura 1). Las características de los estudios incluidos se detallan en la tabla 1.

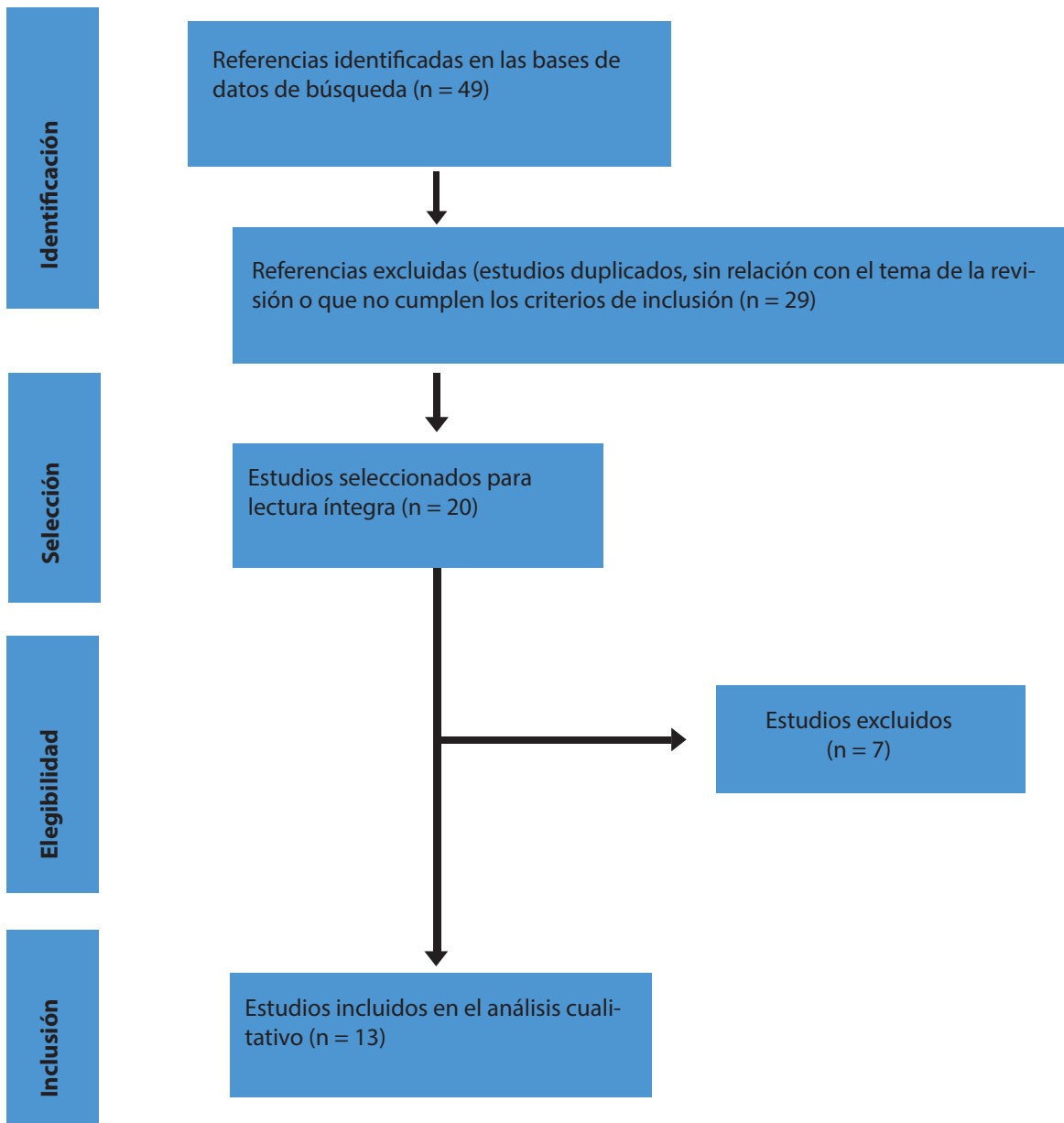


Figura 1 - Flujograma de los estudios identificados y evaluados durante la revisión
Fuente: <http://www.prisma-statement.org>. Elaborado por los autores.

Tres revisiones sistemáticas¹¹⁻¹³ establecieron pocos efectos hipoglicemiantes, con reducciones de HbA1c de 0,7 a 1,2% en adultos y adultos mayores; con un bajo riesgo de hipoglicemia (2,32 eventos por paciente/año), y efectos neutrales en la modificación de peso (menor a 0,9kg). Una revisión sistemática¹⁴ de 19 estudios con 7 136 participantes, mostró que añadir un inhibidor DPP-4 a metformina disminuye la HbA1c de manera similar a la adición de sulfonilureas o pioglitazona; mostrándose inferior a metformina como monoterapia.

En relación al control glicémico, en dos revisiones sistemáticas (con un análisis de tecnología sanitaria y un estudio económico) la primera¹⁵ con seguimiento a 8 148 pacientes (desde 1980 hasta noviembre de 2009) reportó que requirieron una terapia adicional o alternativa a metformina por un control inadecuado (HbA1c >6,5%), o intolerancia a metformina y sulfonilurea combinadas. Concluyó que no hay suficiente evidencia para evaluar la eficacia de las drogas antidiabéticas de tercera línea (incluye sitagliptina), en la prevención de complicaciones clínicamente importantes de la diabetes. Comparados con la combinación metformina-sulfonilureas, la adición de los DPP-4 produjo reducciones de HbA1c estadísticamente significativas. Dadas las similitudes en el control glicémico, se requiere un análisis de costo-efectividad más amplio para definir la utilidad de nuevas drogas en el manejo de diabetes. La segunda¹⁶ con 1 250 pacientes comparó la combinación de sitagliptina con metformina versus la monoterapia con metformina en pacientes que inician el tratamiento, y establece que quienes recibieron la terapia combinada tuvieron reducciones de HbA1c estadísticamente significativas. Los efectos adversos más comunes fueron los gastrointestinales e infecciones. Los limitantes de esta revisión fueron la corta duración del estudio (18 meses), y alto retiro de los participantes.

En relación con los efectos adversos cardiovasculares que podrían presentarse con sitagliptina, la evidencia se reportó favorable para sitagliptina. Un metaanálisis de 25 ensayos clínicos¹⁷ que incluyó 14 611 pacientes con un seguimiento de al menos 12 semanas, no reportó incremento de riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con sitagliptina. En un subanálisis de este estudio, las sulfonilureas

reportaron mayor riesgo cardiovascular en relación con sitagliptina. En el estudio realizado por el grupo TECOS sobre los efectos cardiovasculares de sitagliptina¹⁸ en 14 671 pacientes con una media de seguimiento de 3 años, se encontró una pequeña diferencia en los valores de hemoglobina glicosilada (diferencia de medias -0,29 puntos porcentuales, IC 95% -0,32 a -0,27), sin encontrarse inferior al placebo en el desenlace mortalidad cardiovascular. En relación con el apareamiento de pancreatitis aguda o cáncer de páncreas, este estudio no encontró diferencias en las tasas de aparición de estos eventos entre quienes usaron sitagliptina o placebo. Dos estudios observacionales del tipo cohorte retrospectiva^{19,20} el uno con seguimiento a 72 738 pacientes (11% usuarios de sitagliptina sola y el restante la usaba en combinación con otros medicamentos) y el otro con 10 089 pacientes, concluyeron que sitagliptina presentó un menor o igual riesgo de muerte por cualquier causa, enfermedad cerebrovascular isquémica e hipoglicemia en relación a otros hipoglicemiantes orales (como las sulfonilureas), y no incrementó las tasas de ingreso hospitalario por falla cardiaca.

Un ensayo clínico controlado²¹ con 441 pacientes adultos diabéticos realizó una evaluación económica siguiendo el modelo del estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). En este estudio se determinó que el costo estimado para sitagliptina por QALY ganado fue de 5 007 libras cuando se asoció a sulfonilurea versus tiazolinediona más sulfonilurea, y de 1 902 libras cuando se asoció a metformina más sulfonilurea versus una tiazolinediona añadida a metformina más sulfonilurea.

En la revisión sistemática con evaluación económica²² donde se utilizaron los modelos Januvia Diabetic Economic Model (JADE) y UKPDS y se analizaron los costos de la medicación, de las complicaciones asociadas a diabetes, y de los efectos adversos asociados al tratamiento; la adición de sitagliptina a la monoterapia con metformina fue reportada como una alternativa costo-efectiva en comparación con añadir una sulfonilurea o rosiglitazona. Sin embargo, se declaró haber recibido financiamiento de la industria farmacéutica para el estudio (MSD Finlandia, y Merck & Co., fabricante de sitagliptina con el nombre comercial de Januvia).

En un análisis de costo efectividad realizado en 2010²³ tomando como referencia a la población de los Estados Unidos entre 25 a 64 años de edad, se utilizó al "Incremental Cost-Effectiveness Ratio" (ICER) para estimar el valor de la sitagliptina y exenatida considerando como estándar al control glicémico intensivo. Se concluyó que sitagliptina y exenatida confieren costos sustanciales a los sistemas de salud (de 731 a 862 millones de dólares adicionales a los costos directos en salud en los Estados Unidos) al ser usados como agentes de segunda línea, por lo que es necesario demostrar ganancias en calidad y cantidad de vida para proveer valor económico a esta intervención en los pacientes y los sistemas de salud (QALY incrementados para sitagliptina de 0,1192, con un ICER de 169 572 dólares).

Discusión

La evidencia aquí sintetizada reportó controles glicémicos similares con el uso de sitagliptina en comparación con sulfonilureas y otras drogas (en términos de hemoglobina glicosilada) y un perfil de seguridad favorable; aunque sus costos podrían no ser representativos en relación con los potenciales beneficios. De esta manera la American Diabetes Association (ADA) en sus recomendaciones 2017²⁴ y la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Diabetes Mellitus en Ecuador²⁵ recomiendan que en caso de que existan contraindicaciones para metformina o no se la tolera, se recomienda un hipoglicemiente oral ajustado a las características de cada paciente dado que no existen marcadas diferencia entre los grupos de nuevos fármacos en relación con las reducciones de HbA1c tal como se concluye en esta revisión.

Para la elección de un segundo fármaco es recomendable considerar su perfil de seguridad sobre todo de hipoglicemia²⁴, el cual se describe menor para sitagliptina en relación con sulfonilureas. En la Guía de práctica clínica ecuatoriana se recomienda una sulfonilurea de segunda o tercera generación (glicazida o glimeperida), y no usar glibenclamida en pacientes mayores de 65 años con falla renal o hepática²⁵. Este punto no quedó demostrado a lo largo de esta revisión. ADA menciona que varios de los nuevos hipoglicemiantes orales pueden tener relativamente baja utilidad clínica basado en su alto

costo y moderados efectos glicémicos, lo cual puede ser un limitante en la utilización de sitagliptina²⁴.

Dado que la hipoglicemia es la mayor limitante para el control glicémico de la diabetes tipo 1 y tipo 2, en cada encuentro médico debe evaluarse sobre hipoglicemia sintomática o asintomática a los individuos en riesgo como es el caso de quienes toman sulfonilureas, sobre todo por su relación con un aumento de la mortalidad a 5 años²⁶. Esta revisión encontró que sitagliptina presenta iguales o menores riesgos de hipoglicemia o muerte por cualquier causa, lo que ubica a este fármaco como una alternativa interesante para pacientes en riesgo o con antecedentes de este efecto adverso.

Sitagliptina no es sujeta de cobertura en el sistema público de salud en Ecuador. En los Estados Unidos el *Coventry Health Care* (operadora de seguros como Medicare), cubre este fármaco en pacientes diabéticos tratados con dosis máxima de metformina (2 g) y HbA1c con niveles mayores al rango aceptado (>6,5%), pero no es aprobado para diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética, o si el paciente no ha sido tratado con dosis máxima de metformina por al menos 3 meses, o tiene HbA1c en rangos adecuados. En estados como Arkansas, la State and Public School Life And Health Insurance Board Minutes acepta su cobertura en situaciones similares a las descritas. Adiciona como excluyentes el uso de insulina en el paciente durante el último mes, o que no se haya probado la combinación de metformina a dosis máxima más una sulfonilurea^{27,28}.

En el Ecuador, son pocos los estudios formales con respecto a los costos que representan para el sistema de salud la atención de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin complicaciones. En una tesis de grado de la Facultad de Economía de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador²⁹, se menciona que el cálculo de estos valores es empírico pero útil para análisis de costo-beneficio y costo-efectividad que permitan formular políticas públicas para prevenir la enfermedad. En esa experiencia se establecen costos directos anuales del tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de 3 278,07 dólares americanos para el Ministerio de Salud Pública, y de 4 457,12 dólares americanos en el sector privado; en donde el 51% del valor corresponde a medicamentos.

En otra publicación³⁰ de acuerdo con estimaciones de la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, para el año 2013 el costo total de la enfermedad anual para la atención de un paciente con diabetes mellitus tipo 2 sin complicaciones fue de 826,50 dólares americanos por año; y de tener complicaciones este valor subía a 22 520,90 dólares americanos. En ella se recomienda que lo más importante para reducir los costos es tener un estilo de vida saludable. En ninguna de las dos publicaciones citadas calcularon QALY o ICER que permitan realizar una comparación con los datos encontrados en esta revisión sistemática. De esta manera, se ratifica la necesidad de realizar estudios de costo-efectividad de mayor profundidad en el tema.

Conclusiones

Sitagliptina no está considerada como fármaco hipoglicemiante de primera línea. Las políticas de cobertura de otras regiones avalan su uso solamente cuando se han llegado a dosis máximas de metformina sola o combinada (principalmente con sulfonilureas).

El perfil de seguridad de esta droga se muestra adecuado, presentando hipoglicemia en menor medida que en las sulfonilureas sin incrementar o modificar el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares u hospitalizaciones por falla cardiaca.

No hay diferencias significativas en cuanto al control de la diabetes mellitus tipo 2 (evidenciado a través de los niveles de HbA1c) comparando sitagliptina, con metformina sola o combinada, o con otros hipoglicemiantes orales de segunda línea. Más bien, la introducción de este fármaco en un sistema de salud supondría elevados costos en comparación con los beneficios potenciales de su utilización. Para pacientes con DM2 controlados, al momento no se muestra como una alternativa muy superior a los hipoglicemiantes orales disponibles (metformina y sulfonilureas) en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador en vigencia.

De esta manera y por el perfil de costo-efectividad reportado en la literatura aquí sintetizada, podría considerarse a sitagliptina como un fármaco de segunda línea para pacientes que no consiguen control glicémico con dosis máximas de metformina en donde su asociación a una sulfonilurea no sea factible (por riesgos de hipoglicemia o contraindicaciones del medicamento), o en poblaciones específicas (como adultos mayores). Es recomendable la realización de un estudio farmacoeconómico de la implementación terapéutica de sitagliptina que considere las particularidades del país, sobre todo en el sector público de salud y para grupos poblacionales específicos, a fin de fortalecer las políticas públicas de acceso a estos medicamentos.

Tabla 1 Características de los estudios incluidos en la síntesis cualitativa.

Estudio	Tipo de estudio	Lugar de realización	N	Resultados	Calidad del estudio
Schwartz SL. 2010	Revisión sistemática	Estados Unidos.	18 artículos y 3 presentaciones publicados desde enero 2000 a octubre 2009, en adultos mayores (≥ 65 años).	La reducción de HbA1c es similar a la de pacientes más jóvenes (de 0,7 a 1.2%, con bajo riesgo de hipoglicemia (2.32 eventos por paciente/año), y neutrales en cuanto a modificaciones de peso ($\leq 0,9$ kg)	⊕⊕⊕○ Moderada
Prescrire internationale. 2008.	Revisión sistemática	Francia	5 ensayos clínicos controlados, con seguimiento de 18 a 24 meses.	Sitagliptina induce una reducción limitada de los niveles de hemoglobina glicosilada, que normalmente se emplea por encima del punto de corte (7%) utilizado para definir un adecuado control glicémico.	⊕⊕⊕○ Moderada
Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. 2010.	Revisión sistemática de estudios de efectividad clínica y evaluaciones económicas. (Informe de evaluación de tecnología, para el Short Guideline Development Group – GDG-)	Reino Unido	4 estudios cumplieron los criterios de inclusión. La revisión Cochrane utilizada, encontró 29 comparaciones entre 25 artículos; pero la mayoría no cumplía los criterios de inclusión de esta revisión.	Las gliptinas son efectivas para el control glicémico, reduciendo la HbA1c en un 0.8%, donde la hipoglicemia no fue un problema, y no hubo ganancia de peso. Se requieren datos a largo plazo, en relación con la seguridad de la droga. Son comparables en costos a las glitazonas, con menores efectos adversos aparentes a largo plazo.	⊕⊕⊕○ Moderada
Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. 2012.	Revisión sistemática,	Reino Unido	19 estudios, con 7136 participantes.	Al añadir inhibidores DPP-4 a metformina, se puede disminuir la HbA1c de manera similar a las sulfonilureas o pioglitazona, con efectos neutrales en el peso, en pacientes con diabetes tipo 2. Como monoterapia se muestran inferiores a metformina, en cuanto al control glicémico y reducción del peso. Sitagliptina comparada con rosiglitazona, la ganancia anticipada neta de QALY es sólo de 0.02-0.03, que está dentro de los límites del error.	⊕⊕⊕○ Moderada

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2010	Revisión Sistemática	Canadá	33 ensayos clínicos, con 8148 adultos diabéticos	<p>No hay suficiente evidencia para evaluar la eficacia de las drogas antidiabéticas de tercera línea, en la prevención de complicaciones clínicamente importantes de la diabetes.</p> <p>Comparados con la combinación metformina-sulfonilureas; la adición de los DPP-4 produce reducciones de HbA1c estadísticamente significativas.</p> <p>Dadas las similitudes en el control glicémico, se requiere un análisis de costo-efectividad para definir la utilidad de las nuevas drogas en el manejo de diabetes.</p>	⊕⊕⊕○ Moderada
Peterson R, Holbrook A, Allan M, Bassett K, Carleton B, Et.al. 2010.	Revisión Sistemática	Canadá	Se encontró un ensayo clínico doble ciego con 1250 pacientes, que comparó Janumet con monoterapia de metformina, en pacientes nóveles en tratamiento.	<p>Quienes recibieron Janumet tuvieron reducciones de HbA1c estadísticamente significativas. Los efectos adversos más comunes fueron los gastrointestinales e infecciones.</p> <p>Los limitantes fueron la corta duración del estudio (18 meses), y los altos retiros del mismo.</p>	⊕⊕⊕○ Moderada
Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. 2013.	Metaanálisis	Estados Unidos	14611 pacientes en 25 ensayos clínicos doble ciego	Se reportó al menos 1 evento cardiovascular mayor en 40 pacientes expuestos a sitagliptina (100mg/día por al menos 12 semanas), y 38 en los no-expuestos. En el análisis comparando sitagliptina contra sulfonilurea, la tasa de incidencia ajustada en los expuestos fue de 0/100 pacientes-año para sitagliptina, y 0,86 con sulfonilurea. Se reporta que los estudios fueron conducidos por Merck & Co.	⊕⊕⊕○ Moderada
Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. 2015	Ensayo clínico randomizado	Estudio en 38 países	14671 pacientes, seguimiento de 3 años.	Mínima diferencia en la reducción de hemoglobina glicosilada (-0,29%, IC95% -0,32 a -0,27). No parece incrementarse el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (sitagliptina 4,06 por 100 personas-año vs grupo control 4,17 por 100 personas-año), hospitalización por falla cardíaca, o en las tasas de pancreatitis aguda (p=0,07) o cáncer pancreático (p=0,32)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, Asche C V, Sandhu-Minhas JK, McAlister F A. 2013.	Cohorte retrospectiva	Canadá	72378 nuevos usuarios de antidiabéticos orales, 8032(11%) usó sitagliptina, con 7293 (91%) tomándola en combinación con otros agentes.	Quienes usaron sitagliptina mostraron similares tasas de riesgo de ingreso hospitalario por cualquier causa o mortalidad, en relación con quienes no la tomaron (HR 0,98, IC95% 0,91 a 1,06); inclusive en pacientes con historia previa de enfermedad cardiaca isquémica.	⊕⊕⊕○ Moderada
Shuo-Ming O, Shih C-J, Chao P-W, Chu H, Kuo S-C, Lee Y-J, et al. 2015.	Cohorte	Taiwan	10089 adultos de más de 20 años	Inhibidores DPP-4 se asocian con menores riesgos para muerte por todas las causas (hazard ratio [HR], 0.63 [95% CI, 0.55 a 0.72]), eventos cardiovasculares mayores (HR, 0.68 [CI, 0.55 a 0.83]), stroke isquémico (HR, 0.64 [CI, 0.51 a 0.81]), e hipoglicemia (HR, 0.43 [CI, 0.33 a 0.56]) comparadas con sulfonilureas, así como terapia adicional con metformina; pero no tuvo efecto en el riesgo de infarto de miocardio y hospitalización por falla cardiaca.	⊕⊕⊕○ Moderada
Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. 2008.	Ensayo Clínico controlado	Escocia	441 Adultos de 18 a 75 años con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente, sea con dosis estables de metformina, glicemipiride, otros antidiabéticos orales; sean solos o combinados.	Hipoglicemia es el efecto adverso más común (sobre todo cuando se asoció a sulfonilurea), incluso en el grupo con sitagliptina; además se vio un aumento de peso estadísticamente significativo. Hay un efecto modesto de sitagliptina en cuanto al control glicémico. El incremento de costos estimado para sitagliptina, por QALY ganado, fue de 5007 libras cuando se asoció a sulfonilurea versus tiazolinediona más sulfonilurea; y de 1902 libras cuando se asoció a metformina más sulfonilurea, versus una tiazolinediona añadida a metformina más sulfonilurea.	⊕⊕⊕⊕ Alta

Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, et al. 2008.	Revisión sistemática y Evaluación económica	Austria	Usando el modelo JADE (Januvia Diabetic Economic model), y el modelo del estudio UKPDS. Se midieron los beneficios a través de QALY e Índices de costo-efectividad incremental (ICER).	La adición de sitagliptina a la monoterapia con metformina; fue una alternativa costo-efectiva, en comparación con añadir una sulfonilurea; con descuentos en los valores de ICER que van entre €5949/QALY a €20350 /QALY entre países. Declaran haber recibido financiamiento de la industria fabricante de sitagliptina.	⊕⊕⊕○ Moderada
Sinha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L. 2010.	Evaluación Económica de costo-efectividad	Estados Unidos	Población de Estados Unidos de 25 a 64 años, utilizando el "Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) para estimar el valor de la sitagliptina y exenatide.	Sitagliptina y exenatide conllevarían costos sustanciales a los sistemas de salud (de 731 a 862 millones de dólares adicionales a los costos directos en salud en los Estados Unidos), usados como agentes de segunda línea. Es necesario demostrar ganancias en calidad y cantidad de vida, para proveer valor económico de la intervención en los pacientes y los sistemas de salud (QALY incrementados para sitagliptina de 0.1192, con un ICER de 169572 dólares).	⊕⊕⊕○ Moderada

Fuente: Estudios incluidos en la síntesis cualitativa. Elaborado por los autores.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Diabetes. Resumen de orientación. Ginebra, Suiza: 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: 2017. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Estadísticas Vitales: Registro estadístico de Nacidos vivos y Defunciones 2018. Quito; 2019.
4. Agencia Europea de Medicamentos. Januvia: Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf, accesado el 1 de septiembre de 2017.
5. Food and Drug Administration. Januvia. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021995s019lbl.pdf, accesado el 1 de Septiembre de 2017.
6. Durán C, Marchand B, Jaramillo P, Herteleer J. Vademecum Farmacoterapéutico del Ecuador (VFE) 2015. Cuarta. Quito: Empresa Pública Yachay; 2015. 261 p.
7. Evans T, Van-Lerberghe W, Rasanathan K, Mechbal A, Andermann A. Informe sobre la salud en el mundo 2008. La atención primaria de salud, más necesaria que nunca. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2009. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43952/9789243563732_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. Pichon-Riviere A. Curso de iniciación en evaluación de tecnologías sanitarias: Introducción a las evaluaciones económicas. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2012.
9. Ministerio de Salud Pública, Coordinación General de Desarrollo Estratégico En Salud, Dirección de Inteligencia de la Salud. Prioridades de investigación en salud, [Internet]. Quito; 2013. Disponible en: http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/varios/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013-2017.pdf
10. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010 Oct;8(5):405-18. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.10.003. Review. PubMed PMID: 21335294.
11. Sitagliptin: new drug. Type 2 diabetes: limited efficacy, too many unknown risks. *Prescrire Int.* 2008 Feb;17(93):12-5. PubMed PMID: 18354861.
12. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* [Internet]. 2010; 14(36):1-248. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646668>.
13. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* [Internet]. 2012; 344(Ci):e1369. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411919>.
14. CADTH Therapeutic Review. Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. 2010. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/Diabetes_TR_Recommendations_Final_e.pdf
15. Peterson R, Holbrook A, Allan M, Bassett K, Carleton B, Et.al. CEDAC Final Recommendation: Sitagliptin Resubmission. 2010 p. 2-7. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Januvia%20Resubmission_June-29-2010.pdf
16. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2013;12(1):3. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3585887&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

17. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(3):232–42. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501352>
18. Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, Asche CV, Sandhu-Minhas JK, McAlister F A. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2013;346(April):f2267. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3635468&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Shuo-Ming O, Shih C-J, Chao P-W, Chu H, Kuo S-C, Lee Y-J, et al. Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2015;163(9):663–72.
20. Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Sitagliptin [Internet]. *The National medical journal of India*. 2008. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2308/sitagliptin_januvia_final_june_2010.pdf
21. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes, obesity & metabolism* [Internet]. 2008 Jun;10 Suppl 1:43–55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435673>
22. Sinha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2010; 33(4):695–700. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/33/4/695.short>
23. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Sec. 8. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2017*. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S64–S74
24. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica (GPC) de Diabetes mellitus tipo 2. Primera Edición Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2017. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
25. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2017*. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S48–S56. DOI: 10.2337/dc22-S006.
26. Care CH. Coverage policy: Januvia (sitagliptin phosphate). 2007 p. 2007.
27. Manager O, Staff B. Pharmacy Information: P&T Committee Reviews New Medications for Medical Formulary. *Medica Connections*. 2008;1–15.
28. Kumpuris A, Thompson J, Strange V, Kirtley J, Chaney K, Platt G, et al. State and Public School Life And Health Insurance Board Minutes. 2011.
29. Gallegos Coello D. Valoración del costo social de enfermedades crónicas no transmisibles: Caso de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Ecuador, periodo 2008-2014. [Tesis de grado] Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2017. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/14096/TESES.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
30. Veletanga J. Se estima que el costo de un paciente con complicaciones asciende a 22 mil dólares anuales. *Redacción Médica*, Ecuador: 2017, noviembre 14. *Salud Pública*. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.ec/secciones/salud-publica/-cu-nto-cuesta-la-atenci-n-de-los-pacientes-con-diabetes-tipo-2--91250>