

Lima, julio de 2020

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 0013-2020

Tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis

Ciudad de Lima / Perú / julio 2020

*Tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en
pacientes con tuberculosis*
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 013-2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la “Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de pacientes adultos con tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus tipo 2”, desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

Autor

María Calderón¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, julio 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 013-2020.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	10
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO	14
IV. RESULTADOS	16
V. CONCLUSIONES	22
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	22
VIII. FINANCIAMIENTO	22
IX. REFERENCIAS.....	23

MENSAJES CLAVE

- La diabetes no sólo aumenta el riesgo de TB, sino que aumenta la probabilidad de fracaso al tratamiento de TB, con un aumento significativamente en la mortalidad y en el riesgo a desarrollar tuberculosis recurrente. Del mismo modo, la tuberculosis puede complicar el manejo de la diabetes y empeorar el control glucémico. Ambas condiciones tienen un impacto económico y de salud sustancial tanto en las personas como en sus familias.
- Con respecto a la elección de los medicamentos para la DM en pacientes con TB, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones entre medicamentos, especialmente con rifampicina que es un medicamento esencial en el tratamiento de tuberculosis y tiene metabolismo hepático, interfiriendo con algunos antidiabéticos. Entre las opciones de tratamiento se encuentran los antidiabéticos orales (ADO) como las biguanidas (metformina), meglitinidas e inhibidores de la alfa glucosidasa, y por otro lado, la insulina. Estos medicamentos pueden usarse como monoterapia o en combinaciones.
- El objetivo de este documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados con políticas de cobertura de los tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis.
- No se encontraron estudios que evaluaran comparativamente tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales. Adicionalmente se incluyeron dos GPC. Ante la escasez de información acerca de nuestra pregunta de interés incluimos cuatro revisiones narrativas. No se encontraron ETS o evaluaciones económicas de la región.
- La evidencia con respecto al uso de tratamientos basados en insulina comparados con antidiabéticos orales es escasa. No existen estudios que comparan nuestras tecnologías de interés. Se seleccionaron dos GPC que no hacían una diferenciación de una tecnología por sobre la otra. Revisiones narrativas sugieren el uso preferencial de insulina, pero no presentan evidencia robusta.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – MINSA.

a. Cuadro clínico

La tuberculosis (TB) es infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Cada año, 10 millones de personas tienen un nuevo diagnóstico de TB. A pesar de ser una enfermedad prevenible y curable, 1.5 millones de personas mueren de TB cada año, lo que la convierte en la principal causa de muerte infecciosa del mundo. La diabetes (DM) no sólo aumenta el riesgo de TB, sino que aumenta la probabilidad de fracaso al tratamiento de TB, con un aumento significativamente en la mortalidad y en el riesgo a desarrollar tuberculosis recurrente. Del mismo modo, la tuberculosis puede complicar el manejo de la diabetes y empeorar el control glucémico. Ambas condiciones tienen un impacto económico y de salud sustancial tanto en las personas como en sus familias.

b. Tecnología sanitaria

La insulina es una hormona péptida producida por las células beta en el páncreas. Los tres tipos principales de insulina comercial disponibles pueden ser clasificadas según: a) La velocidad de inicio y duración después de la inyección subcutánea (SC), b) El tipo de insulina (bovina, porcina o humana obtenida por tecnología de ADN recombinante) y c) Preparación con un solo tipo de insulina o una mezcla de diferentes insulinas.

Uno de los antidiabéticos orales más utilizado es la metformina. La metformina pertenece al grupo de las biguanidas que disminuye la glucogenólisis y neoglucogénesis, además, aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y tiene efectos favorables sobre los lípidos, con reducción de los triglicéridos, LDL y colesterol total.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados con políticas de cobertura de los tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE y EMBASE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología y endocrinología, así como agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones económicas de la región.

RESULTADOS

No se encontraron estudios que evaluaran comparativamente tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales. Adicionalmente se incluyeron dos GPC. Ante la escasez de información acerca de nuestra pregunta de interés incluimos cuatro revisiones narrativas. No se encontraron ETS o evaluaciones económicas de la región.

En el año 2018 The Union (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) publicó una guía para el manejo de DM-TB donde menciona el uso de ADO así como insulina para el manejo de diabetes en TB, sin recomendar una tecnología por sobre otra. La GPC para prevención, tratamiento y diagnóstico de tuberculosis publicada por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador en 2018 recomienda terapias basadas en insulina para el control de la DM al diagnóstico (Evidencia basada en comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas).

Se identificaron cuatro revisiones narrativas que tienen como objetivo guiar a la práctica clínica. Sin embargo, no se pueden considerar GPC por sí mismas. Dos documentos (R. van Crevel 2018 y Rusalmi 2010) consideran el uso de insulina y ADO indiferenciadamente. Sin embargo, las revisiones de Riza et al. 2014 y Niazi et al 2012 abordan la posibilidad de insulina como primera línea sin embargo no presentan evidencia robusta al respecto.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto al uso de tratamientos basados en insulina comparados con antidiabéticos orales es escasa. No existen estudios que comparan nuestras tecnologías de interés. Se seleccionaron dos GPC que no hacían una diferenciación de una tecnología por sobre la otra. Revisiones narrativas sugieren el uso preferencial de insulina, pero no presentan evidencia robusta. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

PALABRAS CLAVES: diabetes, tuberculosis, antidiabéticos orales, insulina

Tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 013-2020

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Cuadro clínico

La tuberculosis (TB) es infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Cada año, 10 millones de personas tienen un nuevo diagnóstico de TB. A pesar de ser una enfermedad prevenible y curable, 1.5 millones de personas mueren de TB cada año, lo que la convierte en la principal causa de muerte infecciosa del mundo. (1) La diabetes mellitus (DM) ha sido reconocida durante mucho tiempo como uno de los factores de riesgo clave para el desarrollo de TB y el número de personas que viven con diabetes casi se ha cuadruplicado desde 1980 a 422 millones de personas, principalmente en los países en desarrollo con la mayor carga de TB. En el último Informe Mundial de TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que la diabetes causó que alrededor de 400,000 personas enfermaran de TB a nivel mundial en 2018. (2)

La diabetes no sólo aumenta el riesgo de TB, sino que aumenta la probabilidad de fracaso al tratamiento de TB, con un aumento significativamente en la mortalidad y en el riesgo a desarrollar tuberculosis recurrente. Del mismo modo, la tuberculosis puede complicar el manejo de la diabetes y empeorar el control glucémico. Ambas condiciones tienen un impacto económico y de salud sustancial tanto en las personas como en sus familias. Para abordar la carga de estas dos condiciones, la OMS lanzó el Marco de colaboración para la atención y el control de la tuberculosis y la diabetes en 2011, sin embargo, la adopción de sus recomendaciones ha sido lenta. (2-6)

Entre las estrategias descritas para abordar la problemática de DM-TB, se encuentra la detección temprana de DM en todo paciente diagnosticado con TB. (2) La prueba considerada el 'estándar de oro' para el diagnóstico de DM es la prueba oral de tolerancia a la glucosa. (7) Sin embargo, en la práctica, la glucosa plasmática en ayunas (GA) y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se usan con mayor frecuencia.

El screening para DM es recomendado para todos los pacientes con diagnóstico de TB según The Union (The international Union Against Tuberculosis and Lung Disease) en asociación con la Fundación Mundial de Diabetes en su guía de práctica clínica. Además, en zonas con alta prevalencia de TB (>100 por 100 000 habitantes) se debe hacer screening para TB en personas recientemente diagnosticadas con DM. Por su parte, las normativas peruanas han establecido que todo paciente con nuevo diagnóstico de TB debe ser evaluado con pruebas

de base entre las que se encuentra la glucosa en ayunas para la detección de DM. (8-11) Sin embargo, se ha evaluado la HbA1c como una alternativa por no necesitar ayuno. (9-11)

Con respecto a la elección de los medicamentos para la DM, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones entre medicamentos, especialmente con rifampicina que es un medicamento esencial en el tratamiento de tuberculosis y tiene metabolismo hepático, interfiriendo con algunos antidiabéticos. (12) Varios otros factores determinan la elección de los medicamentos utilizados en pacientes con tuberculosis, como la disponibilidad, el costo, la facilidad de administración y la seguridad. (12) Entre las opciones de tratamiento se encuentran los antidiabéticos orales (ADO) como las biguanidas (metformina), meglitinidas e inhibidores de la alfa glucosidasa, y por otro lado, la insulina. Estos medicamentos pueden usarse como monoterapia o en combinaciones. (12-14)

1.2 Descripción de la tecnología

La insulina es una hormona péptida producida por las células beta en el páncreas. Los tres tipos principales de insulina comercial disponibles pueden ser clasificadas según: a) La velocidad de inicio y duración después de la inyección subcutánea, b) El tipo de insulina (bovina, porcina o humana obtenida por tecnología de ADN recombinante) y c) Preparación con un solo tipo de insulina o una mezcla de diferentes insulinas.

Insulinas de acción corta

Las insulinas de acción corta se dividen en tres tipos: a) análogos de insulina de acción muy rápida b) insulina soluble humana c) insulina soluble animal. Estas insulinas son usualmente usadas asociadas con las comidas como parte del régimen basal. La dosis puede ser ajustada según la cantidad de comida. La insulina de acción corta más utilizada es del tipo análogos de insulina de acción muy rápida como la insulina aspartato, insulina lispro e insulina glulisina. Tienen una molécula de insulina humana con sustituciones en los aminoácidos que le permiten ser absorbidas más rápido que la insulina humana. Su inicio de acción es a los 10-15 minutos de la inyección SC con un pico de acción en 1 hora, y acción de hasta 4 horas. Su uso se asocia a la ingesta de alimentos. Pueden ser administrados inmediatamente antes de las comidas o en los primeros 30 minutos antes de comer. (15)

Insulinas de acción intermedia

Las insulinas basales como la NPH de acción intermedia al igual que las insulinas análogas de acción prolongada, están diseñadas para tener una concentración sistémica constante y promover una reabsorción continua de la glucosa celular; de esta manera, previenen la

cetoacidosis diabética. Son comercializadas solas o en combinación con una de acción rápida (NovoMix) o una insulina soluble (Humulin M3, entre otras). (15)

Insulina de acción prolongada

Las insulinas de acción prolongada como la glargina, detemir y la degludec que tienen una duración entre 18 a 36 horas. Pueden tomar 2-3 días llegar a ser efectivas. Se usan una o dos veces al día. Su uso previene la aparición de hipoglicemia severa. Una desventaja es su costo mayor a comparación de las insulinas mencionadas anteriormente. (16)

Las principales marcas de insulina y sus respectivas aprobaciones por FDA, EMA y DIGEMID se presentan en la **Tabla 1**.

Uno de los ADO más utilizado es la metformina. La metformina pertenece al grupo de las biguanidas que disminuye la glucogenólisis y neoglucogénesis, además, aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y tiene efectos favorables sobre los lípidos, con reducción de los triglicéridos, LDL y colesterol total. (16) Su uso es de elección en pacientes con sobrepeso u obesidad y no produce hipoglicemia como monoterapia. (15) Tuvo aprobación por la European Medicine Agency (EMA) en 1960 como Glucophage entre otros nombres comerciales (17) y por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en el año 1995 para tratamiento y prevención de la DM tipo 2. (18) En Perú cuenta con 259 registros sanitarios, como molécula sola en presentaciones para vía oral de 500mg, 750mg, 850mg y 1000mg en liberación inmediata y prolongada; (19) y en combinaciones con otras moléculas como sulfonilureas, secretagogos de insulina (Glibenclamida, Glimperida, Glicazida), inhibidores del DPP-4 que incrementan la secreción de insulina, reducen la liberación de glucosa desde el hígado luego de las comidas (Sitagliptina, Vildagliptina, Linagliptina, Gemigliptina, Saxagliptina, Alogliptina) e inhibidores del SGLT-2 que incrementan la excreción de glucosa en la orina (Dapaglifozina, Canagliflozina, Empaglifozina). (16, 20)

Se postula que tratamientos basados en insulina, cualquier tipo, serían más beneficioso que el tratamiento basado en ADO en el manejo específico de diabetes en población con tuberculosis.

Tabla 1: Tipos de Insulina, acción y aprobación por la FDA, EMA Y DIGEMID

Acción	Insulina	Inicio de acción	Eficacia máxima	Efecto clínico	Aprobación por la FDA	Aprobación por la EMA	Registros Sanitarios en Perú por DIGEMID
Ultrarrápida (análogos)	Lispro	15 min	40 min-1h	3-4 h	1996	1996	1 como Humalog
	Aspart	10 min	1-3 h	5 h	2000	1999	1 como NovoRapid Flexen
	Glulisina	5-10 min	5-10 min	5-6 h	2004	2004	2 como Apidra
Rápida	Cristalina	30 min-1 h	2-4 h	6-8 h	1982	1997	7 como Insulina Humana Recombinante, Humulin R, Novolin R, Wosulin R
Intermedia	NPH	2-4 h	6-10 h	18-20 h	1982	No se encuentra información	5 como Humulin N, Novolin N, Wosulin N
Mezcla de Insulina de acción corta e intermedia	70% isofana y 30% acción corta (regular)	Según las insulinas contenidas	Según las insulinas contenidas	24 h	1989	2002 como Mixtard	2 como Humulin 70/30 y Wosulin 70/30
	25% insulina lispro y 75% suspensión de protamina	10 - 15 min	1-8 h	18 h	1999	1996	1 como Humalog Mix 25
	50% insulina lispro con suspensión de protamine y 50% insulina lispro	<15 min	30-90 min	24 h	1999	1996	1 como Humalog Mix 50
Prolongada (análogos)	Glargina	1-2 h	No tiene pico de acción	24 h	2000	2000	5 como Glaritus, Lantus, Toujeo, Basaglar
	Detemir	1-2 h	No tiene pico de acción	20 h	2005	2004	1 como Levemir
	Ultralenta (degludec)	4-8 h	12-24 h	36-48 h	2015	2013	1 como Tresiba

FDA: Food & Drug Administration, EMA: European Medicines Agency, DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados con políticas de cobertura de los tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis.

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la tabla 1

Tabla 2: Pregunta PICO

Población	❖ Adultos con diabetes mellitus 2 y tuberculosis pulmonar activa sensible a drogas
Intervención	❖ Tratamiento basado en insulina (Insulina sola o combinada con ADO)
Comparador	❖ Tratamiento basado sólo en ADO
Outcome/Desenlace	❖ Resultados del tratamiento: Muerte, Fracaso, Recaída, Conversión bacteriológica, Curación, Tratamiento completo ❖ Eventos adversos ❖ Cambio en el nivel de HbA1C y glicemia basal ❖ Ganancia de peso al final del tratamiento TB ❖ Eventos adversos, hipoglicemia y abandono de tratamiento debido a eventos adversos.
Diseño de estudio	❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región

3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE y EMBASE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de

infectología y endocrinología, así como agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones económicas de la región.

La fecha de búsqueda se realizó hasta 18 de mayo del 2020 y sólo se recabaron estudios en español e inglés.

Las estrategias de búsqueda detalladas se describen a continuación en la **Anexo 1**

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

3.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de medicamentos se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects). (20) Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo al tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo a la Declaración

PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis. (21, 22)

3.4 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

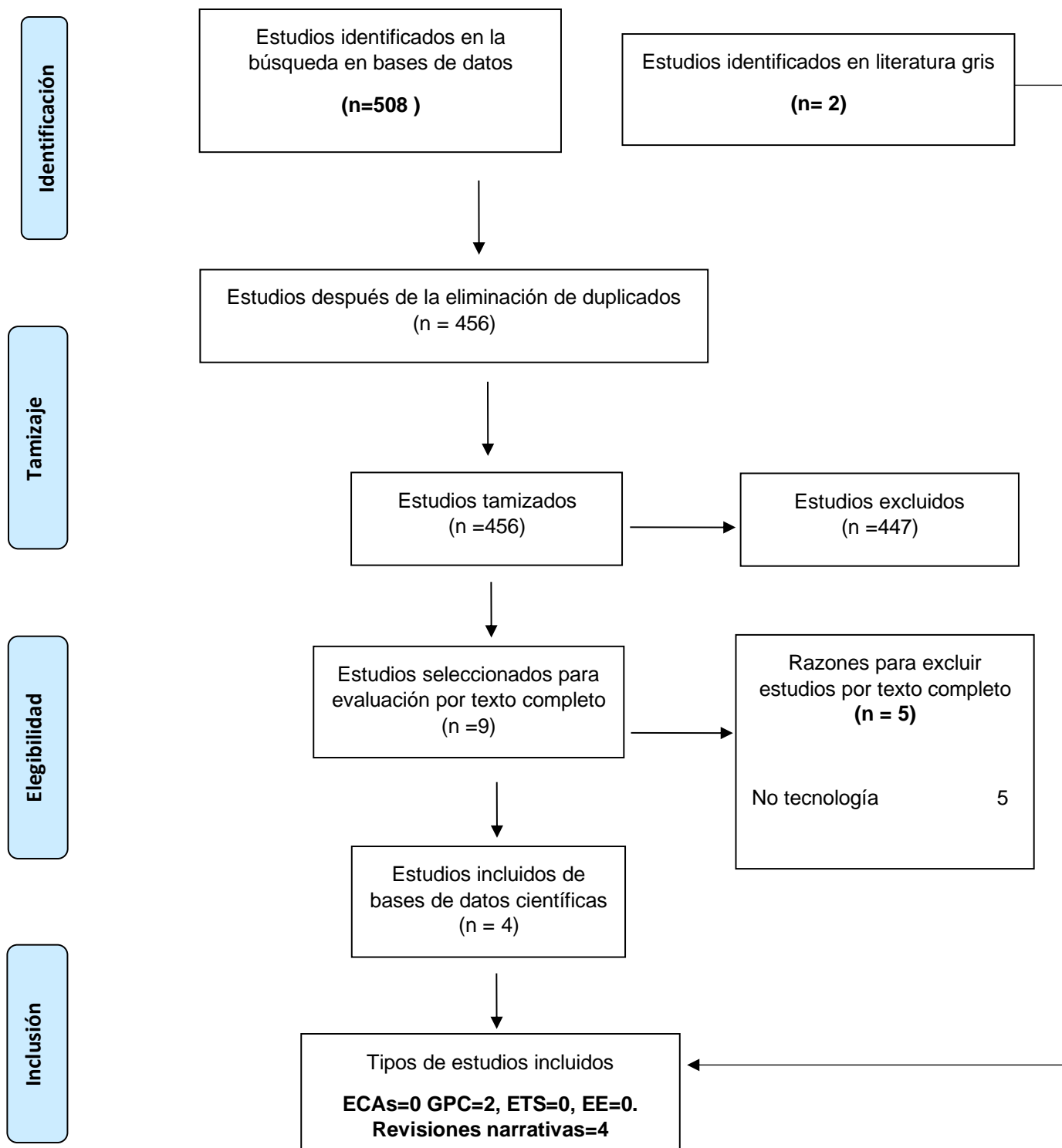
3.5 Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews). (23) Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

No se encontraron estudios que evaluaran comparativamente tratamientos basados en insulina versus ADO. Adicionalmente se incluyeron dos GPC. Ante la escasez de información acerca de nuestra pregunta de interés incluimos cuatro revisiones narrativas complementariamente. No se encontraron ETS o evaluaciones económicas de la región. (**Grafico 1**)

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

4.1 Estudios de eficacia y seguridad

No se encontraron estudios de eficacia y seguridad que comparen esquemas basados en insulina versus ADO.

4.2 Guías de práctica clínica

En el año 2018 The Union (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) publicó una guía para el manejo de DM-TB. En este documento se recomienda un manejo integral entre especialistas de ambas enfermedades, donde para el tratamiento se debe evitar el uso de derivados de las sulfonilureas, implementar una dieta y estilo de vida adecuados, además del uso de metformina e insulina sin dar preferencia de una por sobre la otra, ya que estas últimas dos tienen poca interacción con los medicamentos antituberculosos. Se menciona que, si se usa metformina, ésta podría producir efectos adversos gastrointestinales. La duración del tratamiento no debe extenderse por más de 6 meses ya que no se encuentra suficiente evidencia para esta extensión. Se recomienda el uso de piridoxina para prevenir la aparición de neuropatía periférica relacionada a DM e isoniazida. Además, se menciona que hay riesgo de interacción de metformina e isoniazida pudiendo provocar acidosis láctica fatal, por lo cual se necesitaría un continuo monitoreo de laboratorio en estos pacientes. No se mencionan especificaciones para el uso de insulina. (24)

La GPC para prevención, tratamiento y diagnóstico de tuberculosis publicada por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador en 2018, recomienda evaluar el riesgo para DM a todo paciente afectado con TB mediante el cuestionario FINDRISC y de ameritar, realizar tamizaje de la glucemia. Al diagnóstico, se recomiendan terapias basadas en insulina para el control de la DM (Evidencia basada en comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas). Los hipoglucemiantes orales no están contraindicados, pero se podrían requerir dosis mayores de éstos porque el uso de ciertos medicamentos antituberculosos de segunda línea podría dificultar el control de los niveles de insulina o potenciar efectos adversos de los fármacos antituberculosos. Además, se recomienda la participación del médico internista o endocrinólogo en todo el proceso de tratamiento del paciente diabético con TB, debido a que tiene un riesgo de responder pobremente al tratamiento. (25)

Guías para el manejo de TB del Ministerio de Salud del Perú y otras instituciones reconocidas a nivel mundial como la Agencia de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés National Institute for Clinical Excellence) del Reino Unido y la Asociación Americana del Tórax, toman en cuenta la importancia de la detección y tratamiento multidisciplinario en

los pacientes con DM-TB, sin embargo, no hacen recomendaciones específicas acerca del tratamiento antidiabético. (8, 26, 27)

4.3 Estudios complementarios: guías clínicas basadas en revisiones narrativas

Se identificaron cuatro revisiones narrativas que tienen como objetivo guiar a la práctica clínica. Sin embargo, no se pueden considerar GPC por sí mismas. Debido a la escasez de información acerca de nuestra tecnología de interés, incluiremos esta información como complemento a la evidencia previamente presentada.

R. van Crevel et al publicaron en el 2018 una revisión narrativa sobre el tratamiento conjunto de DM-TB. Se menciona que el tratamiento antituberculoso debe ser monitorizado de cerca en estos pacientes en comparación a los que sólo tienen TB, debido al mayor riesgo de toxicidad, efectos adversos, interacciones medicamentosas y necesidad de ajuste de la dosis o régimen. El tratamiento de estos pacientes consiste en consejería de estilo de vida, medicamentos antidiabéticos, reducción de riesgo cardiovascular y sus complicaciones. La prioridad debe ser tratar TB y según la Asociación Americana de Diabetes del 2017 se recomienda un punto de corte para buen control glicémico a HbA1c <7%. Para escoger el medicamento de elección, refieren que no hay evidencia sobre qué tipo de medicamento se prefiere. Se mencionan a los ADO (biguanidas, sulfonilureas) e insulina como opciones. La metformina se ha reconocido como medicamento de primera línea para el tratamiento de DM tipo 2 solamente. Las ventajas de metformina son la experiencia con el medicamento, bajo riesgo de hipoglicemia, efectividad, bajo costo, efectos beneficiosos para la enfermedad cardiovascular, pocas interacciones reportada con rifampicina y un potencial beneficio para la misma TB. Las desventajas serían los efectos adversos gastrointestinales que empeoran con los medicamentos antituberculosos y el riesgo de toxicidad, incluyendo la posibilidad de acidosis láctica, aunque está muy rara. Como ADO de segunda elección se reconocen a las sulfonilureas, mencionando que sus principales desventajas serían el riesgo de hipoglicemia e interacciones con rifampicina. Mencionan que si bien es debatido que la insulina sea considerada como medicamento de elección en el manejo de DM-TB; hay situaciones que complicarían su uso como son la capacidad del establecimiento en que se maneje, por lo cual se mantiene a la insulina como tercera opción, a excepción de pacientes hospitalizados o que ya estuvieron usando insulina antes del diagnóstico de TB. La insulina estaría indicada en casos de hiperglicemia severa (por ejemplo: HbA1c >10% o glucosa sanguínea >18 mmol/l). Aunque tiene eficacia ilimitada, también es más costosa, requiere refrigeración e inyecciones SC con monitoreo constante personal y riesgo de hipoglicemia. (28)

Riza et al, publicó en el 2014 una guía clínica europea para manejo de DM y TB. Se recomienda un screening bidireccional ya que la diabetes triplica el riesgo para TB activa, incluso se recomienda dar terapia preventiva antituberculosa a pacientes con TB latente y DM. Se menciona que para obtener un control glicémico óptimo en estos pacientes se recomienda una terapia agresiva con metas individualizadas según severidad y pronóstico de la TB. Se considera la seguridad de las opciones terapéuticas como hipoglicemia (sulfonilureas e insulina), molestias estomacales (biguanidas, meglitinidas e inhibidores de la alfa glucosidasa); e hipersensibilidad (sulfonilureas). En el caso específico de la insulina, se menciona que se ha sugerido su uso como tratamiento de primera línea, en guías nacionales como la de Indonesia (recomendación basada en Niazi et al que se presentará en el siguiente párrafo) incluso sin evidencia robusta que apoye esta opción. La insulina no es metabolizada, por lo cual no tiene interacciones farmacocinéticas con rifampicina (base del tratamiento para TB) u otros medicamentos antituberculosos. Sin embargo, tendría problemas técnicos sobre todo en lugares con pocos recursos, ya que tiene un mayor costo, menor disponibilidad, dificultad para almacenamiento y dificultad para su administración. La metformina que es un medicamento de primera línea para la DM tipo 2 solamente, no causa hipoglicemia ni tiene metabolismo por el citocromo p450, por lo cual sus concentraciones no deberían disminuir al usarse con rifampicina. Sin embargo, sus principales desventajas serían sus efectos adversos gastrointestinales y más raramente acidosis láctica. (12)

Una revisión hecha por Niazi, A. en el 2012, menciona el uso de primera línea con insulina para el manejo de DM-TB desde el inicio, usando un régimen de bolo de insulinas basales o insulina mixta. La Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos recomiendan usar las insulinas modernas o análogas, ya que su acción es más predecible y causa menor hipoglicemia. No se recomienda el uso de insulinas humanas tradicionales. Se menciona que los requerimientos para uso de insulina serán altos al inicio del tratamiento, pero cuando la glucotoxicidad sea corregida y la infección controlada, la dosis tenderá a bajar. Los análogos de acción rápida como la insulina aspart podrían disminuir el riesgo de cetonuria y también serían útiles para pacientes críticos. De acuerdo a este documento: las razones para el uso de terapia exógena de insulina serían las siguientes infección tuberculosa severa, pérdida de tejido y función del páncreas (deficiencia pancreática endocrina, pancreatitis tuberculosa), requerimiento alto de calorías con dieta rica en proteínas (necesidad de efecto anabólico), interacciones con los medicamentos antituberculosos tratados con ADO, enfermedad hepática asociada en la cual no se pueda usar ADO. Los ADO están contraindicados en la TB severa, pero podrían ser usados con precaución cuando la enfermedad mejore. Se

menciona que isoniazida inhibiría el metabolismo de los ADO y podría causar un incremento de estas drogas en el plasma; además, tiene interacción con las sulfonilureas por lo cual podrían empeorar la hiperglicemia. (14)

En el año 2010 Ruslami et al publicó una revisión de la literatura sobre DM y TB en Indonesia. Con respecto al tratamiento se menciona que la evidencia es limitada. Se incluyen como opciones a los ADO: sulfonilureas, metiglinidas, tiazolidinedionas y biguanidas como la metformina. Esta última sería la de elección al presentar un mejor precio, buena disponibilidad, y menor incremento de peso en comparación a los otros tipos. Sus desventajas son los efectos adversos gastrointestinales presentes hasta en 30% de los pacientes, lo cual afectaría a la adherencia al tratamiento e incluso empeoraría la evolución de la enfermedad. Por otro lado, se menciona que el uso de rifampicina disminuiría el efecto de sulfonilureas y tiazolidinedionas al causar un efecto inductor del citocromo P450 en el hígado, donde son metabolizadas. Por ello, se recomienda un monitoreo glicémico al inicio del tratamiento y al discontinuar rifampicina en pacientes que usan ADO. El otro medicamento considerado para el tratamiento de DM es la insulina, mencionando que tendría mayor seguridad ya que su metabolismo no tendría alguna interacción con rifampicina e isoniazida. Si bien se mencionan las ventajas y desventajas de nuestra comparación de interés no se hace un análisis comparativo entre éstas. (29)

4.4 Evaluación de tecnologías sanitaria

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que evaluaran la tecnología de interés.

4.5 Evaluaciones económicas de la región

No se encontraron evaluaciones económicas de la región que evaluaran la tecnología de interés.

4.6 Valoración del riesgo de sesgo

No se encontraron ensayos clínicos ni revisiones sistemáticas de ECAs que evaluaran la tecnología de interés.

V. CONCLUSIONES

La evidencia con respecto al uso de tratamientos basados en insulina comparados con antidiabéticos orales es escasa. No existen estudios que comparan nuestras tecnologías de interés. Se seleccionaron dos GPC que no hacían una diferenciación de una tecnología por sobre la otra. Revisiones narrativas sugieren el uso preferencial de insulina, pero no presentan evidencia robusta. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensados con el equipo de UNAGESP. EG revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Tuberculosis Geneva: Organización mundial de la Salud; 2020 [Available from: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1].
2. Tackling the dual burden of TB and diabetes for patients and their families Geneva: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2020 [Available from: https://www.who.int/tb/features_archive/tackling-burden-tb-diabetes/en/].
3. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2017;12(11):e0187967.
4. Tok PSK, Liew SM, Wong LP, Razali A, Loganathan T, Chinna K, et al. Determinants of unsuccessful treatment outcomes and mortality among tuberculosis patients in Malaysia: A registry-based cohort study. PloS one. 2020;15(4):e0231986.
5. Faurholt-Jepsen D, Range N, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. Tropical medicine & international health : TM & IH. 2013;18(7):822-9.
6. Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, den Heijer M, Maya A, Istriana E, et al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2006;10(6):696-700.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1998;15(7):539-53.
8. Modificatoria de la NTS N 104 MINSa/DGSP V.01. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por tuberculosis. Aprobada por RM N752-2018/MINSa. Perú: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2020 16 de Mayo]. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.PDF>.
9. Cummings ST, Fraser CG. Variability of capillary plasma glucose in healthy individuals in repeated 75 g oral glucose tolerance tests. Annals of clinical biochemistry. 1988;25 (Pt 6):634-7.
10. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. Diabetologia. 1996;39(3):298-305.
11. Sherwin RS. Limitations of the oral glucose tolerance test in diagnosis of early diabetes. Primary care. 1977;4(2):255-66.
12. Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, van de Vijver S, Panduru NM, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014;2(9):740-53.
13. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: &em&tStandards of Medical Care in Diabetes—2020&em&t. Diabetes Care. 2020;43(Supplement 1):S98.
14. Niazi AK, Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. J Diabetes Metab Disord. 2012;11(1):28-.
15. Stubbs DJ, Levy N, Dhatariya K. Diabetes medication pharmacology. BJA Education. 2017;17(6):198-207.

16. Reyes Sanamé FA, Pérez Álvarez ML, Alfonso Figueredo E, Ramírez Estupiñan M, Jiménez Rizo Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2 %J Correo Científico Médico. 2016;20:98-121.
17. Metformin and metformin-containing medicines [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metformin-metformin-containing-medicines>].
18. FDA Approved Drugs [cited 2020 May 16th]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020357>.
19. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Perú: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas; [Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>].
20. Ayala P, Calvo C, Herrada M, López Fiallo M, Tezanos R. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. Offarm.
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS medicine. 2009;6(7):e1000100.
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS medicine. 2009;6(7):e1000097.
23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Clinical research ed). 2017;358:j4008.
24. Harries AD, Kumar AMV, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lönnroth K, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2015;19(8):879-86.
25. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis Guía de Práctica Clínica. Quito - Ecuador: Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Ecuador: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2018 [cited 2020 16 de Mayo]. Available from: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=vigilancia-sanitaria-y-atencion-de-las-enfermedades&alias=708-guia-practica-clinica-prevencion-diagnostico-tratamiento-y-control-de-la-tuberculosis-2018&Itemid=599.
26. Internal Clinical Guidelines T. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) 2016 National Institute for Health and Care Excellence.; 2016.
27. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;64(2):111-5.
28. van Crevel R, Koesoemadinata R, Hill PC, Harries AD. Clinical management of combined tuberculosis and diabetes. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2018;22(12):1404-10.
29. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AJ, van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. Tropical medicine & international health : TM & IH. 2010;15(11):1289-99.

Anexo 1: Estrategias de búsqueda

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado
Pubmed/ MEDLINE	((diabetes[MeSH Major Topic] OR diabetes[tiab] OR "diabetes mellitus"[tiab]) AND (tuberculosis[MeSH Major Topic]) OR tuberculosis[tiab]) AND (insulin OR insulin[tiab])	306
LILACS/ IBECs	tw:((mh:"diabetes mellitus" OR "diabetes") AND (tuberculosis OR mh:tuberculosis)) AND (db:("LILACS"))	200
Cochrane Library	"tuberculosis" in Title Abstract Keyword AND "diabetes" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	2