

Eficacia de los medicamentos utilizados para la diabetes tipo 2: interacciones entre la edad y el sexo

Diana María Mérida.

¹Fundación Teófilo Hernando, 28290, Las Rozas de Madrid, Madrid, España.

Introducción

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) requiere un enfoque integral que combine cambios en el estilo de vida, educación del paciente y tratamiento farmacológico. Entre los medicamentos de primera línea se encuentran la metformina, reconocida por su bajo costo y eficacia en la reducción de complicaciones microvasculares y eventos cardiovasculares, y las sulfonilureas. Cuando estos agentes no logran un control adecuado, puede ser necesario añadir otros fármacos o incluso insulina¹.

En este contexto, medicamentos más recientes como inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4i), los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) y los agonistas del receptor péptido similar al glucagón-1 (GLP1ra) han demostrado ser eficaces, aunque con un costo significativamente mayor. La selección del tratamiento debe basarse en múltiples factores individuales, incluyendo el riesgo de hipoglucemia, la presencia de enfermedad cardiovascular o renal, la función hepática y renal, la tolerabilidad, y el contexto económico y social del paciente. Las guías actuales, como las de la *American Diabetes Association* (ADA), enfatizan la necesidad de individualizar la terapia según las metas clínicas de cada paciente, ya sea control glucémico, reducción de peso o prevención de eventos cardiovasculares².

Dado este enfoque personalizado, surge la pregunta de si factores como la edad o el sexo influyen en la eficacia de estos tratamientos. En este artículo se resume un metaanálisis en red publicado en marzo de 2025 por un grupo de investigadores en Reino Unido³, que evaluó precisamente este tema: si existen diferencias en la eficacia de los SGLT2, GLP1ra y DPP4i en función del sexo y la edad del paciente. Al final de este artículo se incluye una breve discusión interpretativa de los resultados más relevantes del metaanálisis original, con el fin de destacar sus implicancias clínicas.

Nota: para facilitar la interpretación de los resultados se incluyen figuras adaptadas del artículo original. Las ilustraciones fueron adaptadas en BioRender.

2. LISTADO DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Definición
AAG	Acontecimientos Adversos Graves
ADA	American Diabetes Association
ATC	Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPP4i	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4
GLP1ra	Agonistas del receptor péptido similar al glucagón-1
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
MACE	Major adverse cardiovascular events
RCTs	Ensayos Clínicos Aleatorizados
SGLT2	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

3. METAANÁLISIS EN RED

El metaanálisis es una técnica estadística que permite combinar los resultados de múltiples estudios originales para obtener un estimado conjunto del efecto de una intervención⁴. Esta metodología tiene como principal ventaja el aumento de la precisión y la potencia estadística, al reunir datos provenientes de estudios con distintos tamaños muestrales y poblaciones diversas. Sin embargo, una limitación importante del metaanálisis tradicional es que solo puede incorporar estudios que comparen intervenciones específicas de manera directa, es decir, aquellas que han sido enfrentadas entre sí dentro de los ensayos clínicos⁵.

Para superar esta limitación, surge el metaanálisis en red (network meta-analysis), una técnica que amplía el enfoque tradicional al permitir la combinación de evidencia directa (comparaciones realizadas dentro de los estudios) con evidencia indirecta (estimada a partir de comparaciones con un comparador común). Gracias a este enfoque, es posible evaluar la eficacia comparativa de múltiples tratamientos, incluso si no han sido comparados directamente entre sí en ningún estudio⁶.

Este método ha adquirido especial relevancia en el campo de la epidemiología clínica, donde a menudo existen múltiples intervenciones terapéuticas para una misma condición. Así, esta herramienta se convierte en una estrategia poderosa para sintetizar la evidencia disponible y orientar recomendaciones basadas en comparaciones más integrales entre opciones terapéuticas.

4. RESUMEN DEL ARTÍCULO

4.1 Objetivo y métodos

Este metaanálisis en red tuvo como objetivo evaluar si la edad y el sexo influyen en la eficacia de los SGLT2i, GLP-1 y los DPP4i. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) que respondieran a la siguiente pregunta de investigación formulada según el esquema PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome):

Población	Adultos (≥18 años) con diagnóstico de DM2
Intervención	SGLT2i, GLP1ra o DPP4i
Comparador	Placebo o tratamiento activo alternativo
Outcome (resultados)	Reducción en los niveles de hemoglobina glicosilada o en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal

4.2 Extracción de datos y análisis estadístico

La información sobre los medicamentos utilizados y su Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) fue extraída en formato de texto desde el registro *clinicaltrials.gov* y artículos científicos publicados. Los datos de eficacia en términos de HbA1c se obtuvieron tanto de *clinicaltrials.gov* como de documentos clínicos. La información sobre sexo y edad basal de los participantes se extrajo exclusivamente de publicaciones científicas. Los datos sobre MACE fueron recopilados mediante extracción manual desde los documentos originales.

La distribución del sexo y la edad se resumió a partir de datos individuales cuando estuvieron disponibles o mediante datos agregados publicados. Para el metaanálisis en red de HbA1c, los ensayos clínicos se agruparon según el contexto terapéutico en monoterapia, terapia doble o terapia triple. En el caso del análisis de MACE, se incluyeron todos los ensayos clínicos en conjunto, independientemente del tipo de terapia utilizada. Se excluyeron los grupos de tratamiento que evaluaban combinaciones de dos o más fármacos del mismo grupo de interés.

Los SGLT2i, GLP1ra o DPP4i y la metformina fueron categorizados individualmente según el principio activo y la dosis. La insulina fue tratada como una única categoría. Para el análisis de HbA1c se emplearon modelos de regresión lineal, utilizando los valores basales como covariables y aplicando el método del último valor observado para imputar datos faltantes. Para el análisis de MACE se utilizaron modelos de regresión de Cox, con el grupo placebo como categoría de referencia. No se aplicaron ajustes formales por comparaciones múltiples.

4.3 Resultados

4.3.1 Características de los estudios

Se identificaron un total de 687 ensayos clínicos, de los cuales se incluyeron 601 en el metaanálisis (Figura 1). De estos, 498 estudios proporcionaron datos agregados, abarcando un total de 303.311 participantes, y 103 estudios contaban con datos individuales, correspondientes a 92.182 participantes. En los estudios que reportaron resultados para HbA1c, la proporción de hombres fue consistentemente superior a la de mujeres. La edad de los participantes se distribuyó principalmente en el rango de 40 a 80 años.

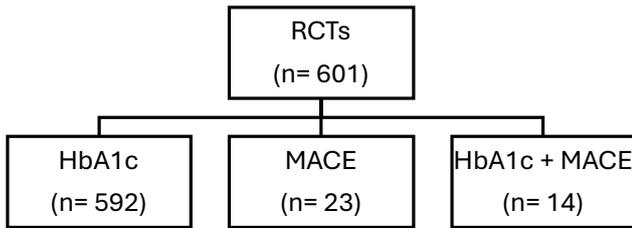


Figura 1. Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis en red.

4.3.2 Principales efectos de los tratamientos

HbA1c

En términos generales, tanto en monoterapia como en terapia doble y triple, los tres grupos farmacológicos (SGLT2i, GLP1ra y DPP4i) demostraron reducciones de HbA1c que oscilaron entre -0,5% y -1,5% en comparación con placebo. A nivel de principio activo, los fármacos que mostraron mayores reducciones absolutas de HbA1c en cada categoría terapéutica fueron los siguientes (orden descendente de eficacia) (Tabla 1):

Tabla 1. Fármacos con mayor eficacia en la reducción de HbA1c según tipo de terapia		
Monoterapia ^a	Terapia doble ^b	Terapia triple ^c
Tirzepatida (dosis s/d)	Liraglutida 0.9 mg	Semaglutida 1 mg
Semaglutida (dosis s/d)	Gemigliptina 50 mg	Semaglutida 0.5 mg
Ipragliflozina 50 mg	Albiglutida 30 mg	Semaglutida 14 mg
Ertugliflozina 15 mg	Ertugliflozina 15 mg	Liraglutida 0.6 mg
Ertugliflozina 5 mg	Prusogliptina 100 mg	Liraglutida 3 mg

s/d: dosis no especificada en el artículo original. ^a El medicamento en estudio (SGLT2i, GLP1ra o DPP4i) se administra sin ningún otro medicamento antidiabético. ^b El medicamento en estudio (SGLT2i, GLP1ra o DPP4i) se administra junto con un segundo medicamento antidiabético. ^c El medicamento en estudio (SGLT2i, GLP1ra o DPP4i) se administra junto con dos o más medicamentos antidiabéticos.

Eventos cardiovasculares

En el análisis del riesgo de MACE, los inhibidores de SGLT2i y los agonistas del receptor GLP1ra mostraron una reducción significativa del riesgo en comparación con placebo. Por el contrario, los inhibidores de DPP4i no evidenciaron un efecto significativo sobre este desenlace.

4.3.3 Interacciones entre edad, sexo y eficacia en la reducción de HbA1c

a. Reducción de HbA1c: interacción edad-tratamiento

Se observaron diferencias en la eficacia de los tratamientos según la edad de los participantes, con patrones distintos entre las clases farmacológicas (Tabla 2).

- *SGLT2i*: La eficacia fue mayor en pacientes más jóvenes. Se evidenció una menor reducción de HbA1c con el incremento de la edad, tanto en monoterapia como en terapia doble y triple. Por cada 30 años adicionales de edad, la reducción fue 0,24 %, 0,17 % y 0,25 % menor, respectivamente.
- *GLP1ra*: A diferencia de los SGLT2i, los GLP1ra mostraron mayor eficacia en personas de mayor edad. En monoterapia y terapia doble, se observó un incremento en la reducción de HbA1c de 0,18 % y 0,24 %, respectivamente, por cada 30 años adicionales.
- *DPP4i*: Solo en el contexto de terapia doble se observó una mejor respuesta en personas mayores, con una reducción adicional de HbA1c de 0,09 % por cada 30 años de incremento en la edad.

b. Reducción de HbA1c: interacción sexo-tratamiento

En general, no se observaron diferencias significativas en la eficacia entre hombres y mujeres. Sin embargo, en el caso de los inhibidores de SGLT2i, se detectó una ligera mayor reducción de HbA1c en hombres bajo esquema de terapia triple, con una diferencia de -0,09 % respecto a las mujeres (Tabla 2).

Tabla 2. Eficacia de GLP1ra, SGLT2i y DPP4i en la reducción HbA1c según edad y sexo			
	GLP1ra	SGLT2i	DPP4i
Interacción edad-tratamiento	Mejor eficacia en edades avanzadas (monoterapia y doble)	Mejor eficacia en edades tempranas (monoterapia, doble y triple)	Mejor eficacia en edades avanzadas (terapia doble)
Interacción sexo-tratamiento	No hubo diferencias significativas en la eficacia según el sexo	Mejor eficacia en hombres (mínima diferencia)	No hubo diferencias significativas en la eficacia según el sexo

c. Reducción del riesgo de MACE: interacción edad-tratamiento

- SGLT2i: Se observó una mayor eficacia en personas de edad avanzada. En el contexto de terapia triple, la reducción del riesgo de MACE aumentó en un 24 % por cada 30 años adicionales de edad (Tabla 3).
- GLP1ra: A diferencia de los SGLT2i, los GLP1ra mostraron una menor eficacia con el aumento de la edad, evidenciando una reducción menos pronunciada del riesgo cardiovascular en personas mayores.
- DPP4i: No se identificaron diferencias significativas en la eficacia según la edad.

d. Reducción del riesgo de MACE: interacción sexo-tratamiento

En el caso de los inhibidores de DPP4, se observó una mayor reducción del riesgo de MACE en mujeres que en hombres. No obstante, esta diferencia se atenuó al excluir el único ensayo clínico que aportaba datos individuales, lo que sugiere una posible influencia desproporcionada

de dicho estudio. Para los GLP1ra y los SGLT2i, no se evidenciaron diferencias significativas en la eficacia según el sexo (Tabla 3).

4.3.4 Efectos específicos de la edad y del sexo en los ensayos clínicos para MACE

a. SGLT2i

Para este análisis se incluyeron 8 RCTs, con un total de 58.820 participantes. Los inhibidores de SGLT2 demostraron una mayor eficacia en la reducción del riesgo de MACE en personas de edad avanzada, independientemente del sexo. La magnitud del beneficio aumentó progresivamente con la edad, observándose una diferencia absoluta de 7 puntos porcentuales en la reducción del riesgo entre los 65 y los 75 años, tanto en hombres como en mujeres. No se detectaron asociaciones significativas en el grupo de 55 años (Figura 2).

A nivel de principio activo, la sotagliflozina (200 mg) y la canagliflozina (100 mg) se asociaron con reducciones significativas en el riesgo de MACE.

Tabla 3. Eficacia de GLP1ra, SGLT2i y DPP4i en la reducción del riesgo de MACE según edad y sexo (terapia triple)			
	GLP1ra	SGLT2i	DPP4i
Interacción edad-tratamiento	Mejor eficacia en edades tempranas	Mejor eficacia en edades avanzadas	Efecto nulo
Interacción sexo-tratamiento	No hubo diferencias significativas en la eficacia según el sexo	No hubo diferencias significativas en la eficacia según el sexo	Mejor eficacia en mujeres

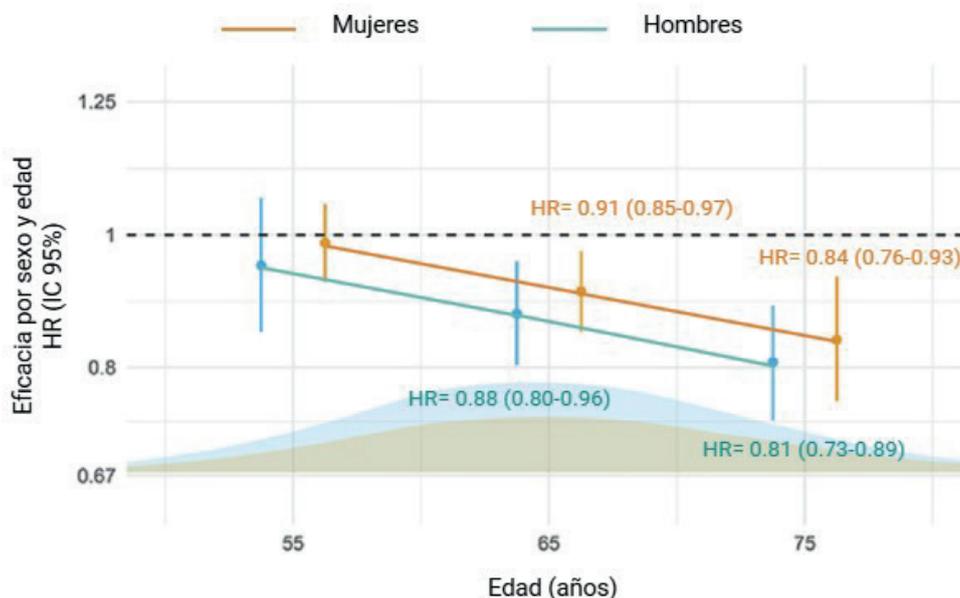


Figura 2. Eficacia de los SGLT2i en la reducción del riesgo de MACE, según edad y sexo. Fuente: *Adaptado de Hanlon P, et al., Figura 3 del artículo original.*

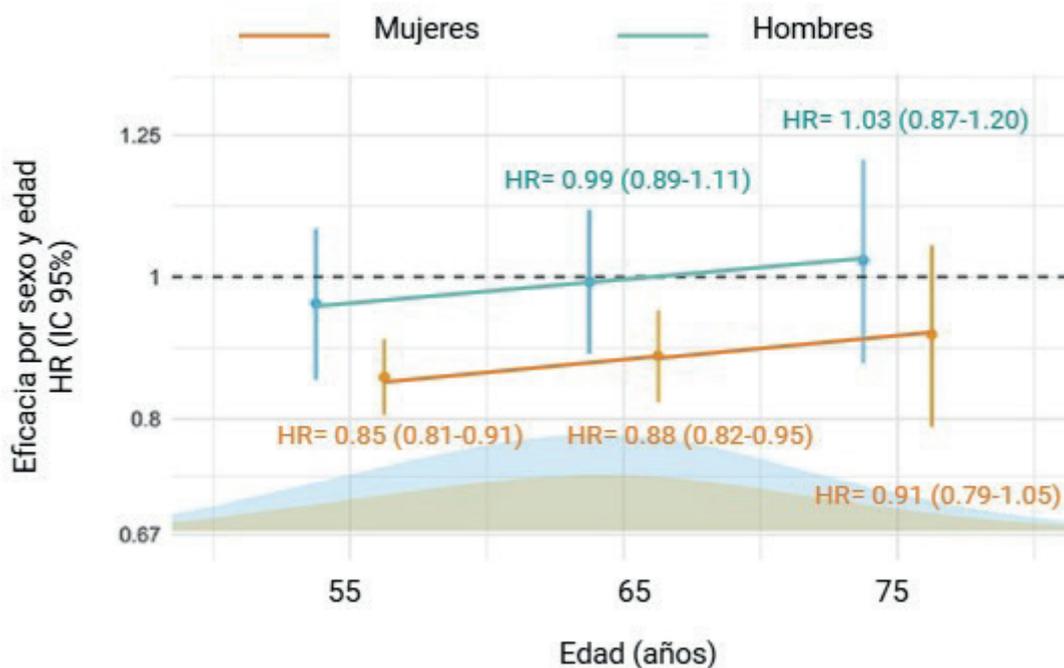


Figura 3. Eficacia de los GLP1ra en la reducción del riesgo de MACE, según edad y sexo. Fuente: Adaptado de Hanlon P, et al., Figura 3 del artículo original.

b. GLP1ra

Para este análisis se incluyeron 9 ensayos RCTs con un total de 64.234 participantes. Se observó una reducción significativa del riesgo de MACE en mujeres de 55 y 65 años, siendo más pronunciada en el grupo de 55 años. En los hombres, en cambio, no se identificaron reducciones estadísticamente significativas del riesgo (Figura 3).

A nivel de principio activo, los fármacos que se asociaron con una reducción significativa del riesgo de MACE fueron la efpeglenatida (4–6 mg), la semaglutida (14 mg) y la albiglutida (30 mg).

c. DPP4i

Para este análisis se incluyeron 6 RCTs, con un total de 53.761 participantes. Los resultados para los DPP4i indicaron una reducción significativa en el riesgo de MACE con el incremento de la edad, independientemente del sexo. Sin embargo, al analizar los datos por principio activo, ninguno de los medicamentos mostró efectos estadísticamente significativos, lo que sugiere un efecto global nulo sobre el riesgo de MACE.

4.3.5 Evaluación de la seguridad de los SGLT2i, GLP1ra y DPP4i

No se observaron interacciones significativas entre la edad o el sexo y el tratamiento en relación con los eventos adversos, en ninguna de las clases farmacológicas evaluadas. En particular, no se identificaron asociaciones entre edad o sexo y la ocurrencia de acontecimientos adversos graves (AAG), efectos gastrointestinales, hipoglicemia o infecciones urinarias.

Las muertes fueron eventos poco frecuentes en todos los ensayos analizados. Tampoco se observaron interacciones significativas entre edad, sexo y tratamiento en relación con la mortalidad no cardiovascular.

5. DISCUSIÓN

Según los autores, este estudio surgió ante la escasa información disponible en las guías clínicas sobre cómo adaptar el tratamiento en función del sexo y la edad, en parte debido a la baja representación de mujeres y personas mayores en los ensayos clínicos. Esto plantea preguntas relevantes para la práctica clínica: ¿Qué tratamiento ofrece mayores beneficios en pacientes de edad avanzada? ¿Cuál es el más adecuado en mujeres?

Los resultados de este metaanálisis en red permiten abordar parcialmente estas cuestiones. No obstante, antes de elegir un tratamiento, es fundamental definir con claridad el objetivo terapéutico prioritario. La Figura 4 resume los hallazgos significativos del estudio respecto a la eficacia de los tratamientos en función de la edad y el objetivo terapéutico.

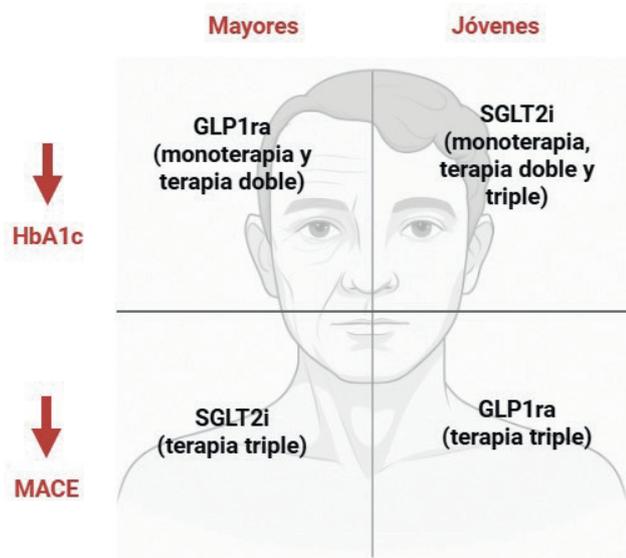


Figura 4. Eficacia de GLP1ra y SGLT2i en la reducción de HbA1c y el riesgo de MACE según edad y objetivo terapéutico

En pacientes mayores, los GLP1ra mostraron una mayor eficacia en la reducción de HbA1c, mientras que los SGLT2i evidenciaron una protección cardiovascular más marcada. En contraste, en personas más jóvenes, los SGLT2i fueron más eficaces para el control glucémico y los GLP1ra mostraron un mayor beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de individualizar el tratamiento según la edad y el perfil clínico del paciente. En adultos mayores cuyo objetivo principal sea el control glucémico, los GLP1ra podrían considerarse una opción preferente, siempre considerando el riesgo cardiovascular, tolerabilidad y comorbilidades. Por otro lado, la mayor cardioprotección observada con los SGLT2i cobra especial importancia en personas de edad avanzada, donde la incidencia de MACE es más elevada, lo que sugiere que este grupo etario podría obtener un beneficio cardiovascular más notable con esta clase farmacológica.

En cuanto a la reducción del riesgo de MACE, los GLP1ra fueron más eficaces en mujeres entre 55 y 65 años, mientras que los SGLT2i demostraron mayor eficacia en ambos sexos entre los 65 y 75 años. En este contexto, cuando el objetivo clínico principal sea la cardioprotección, los SGLT2i podrían ofrecer ventajas superiores a los GLP1ra, especialmente en pacientes mayores.

Por último, respecto al sexo, se observó que los SGLT2i se asociaron a una mayor reducción de HbA1c en contexto de terapia triple, y que los DPP4i mostraron una reducción significativa del riesgo de MACE en mujeres. Sin embargo, la mayoría de las interacciones entre tratamiento y sexo no alcanzaron significación estadística, lo cual indica que la evidencia aún es insuficiente para afirmar si existe una diferencia clínicamente relevante entre hombres y mujeres. Esto sugiere que, al momento de elegir el tratamiento, la edad podría tener un impacto mayor que el sexo biológico en la eficacia terapéutica.

Bibliografía

1. World Health Organization. HEARTS D: diagnosis and management of type 2 diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2025 Jun 10]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/331710>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S181–S206. doi: 10.2337/dc25-S009
3. Hanlon P, Butterly E, Wei L, Wightman H, Almazam SAM, Alsallumi K, et al. Age and sex differences in efficacy of treatments for type 2 diabetes: a network meta-analysis. *JAMA*. 2025 Mar 25;333(12):1062–73. doi: 10.1001/jama.2024.27402. PMID: 39899304; PMCID: PMC11791772.
4. Caballero L. Metaanálisis en red: una herramienta útil en la evaluación comparativa de intervenciones sanitarias. *Rev Esp Salud Pública*. 2014;88(3):279-81.
5. Molina Arias Manuel. El metaanálisis en red. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2016 Sep [citado 2025 Jun 11]; 18(71): 279-282. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322016000300021&lng=es.
6. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Dias S, Jackson D, et al. Network Meta-analysis (NMA) for decision-making: Reflections on the current state and considerations for the future. *J Clin Epidemiol*. 2024 May 23;169:111610. doi: 10.1016/j.jclinepi.2024.111610.