

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA

Grupo de Trabajo de Atención Primaria

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud - Región de Murcia
30 de junio de 2017

Código: CRFT/DOC/APDM2/1.0/062017

ÍNDICE

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE ATENCIÓN PRIMARIA

2. ABREVIATURAS.

3. INTRODUCCIÓN.

4. DIABETES MELLITUS TIPO 2: DIAGNÓSTICO Y OBJETIVO TERAPÉUTICO.

4.1. Criterios diagnósticos para la Diabetes Mellitus tipo 2

4.2. Objetivos terapéuticos.

5. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

5.1. Intervención en pre-diabetes.

5.2. Inicio del tratamiento farmacológico en DM2

5.3. Tratamiento farmacológico de la DM2.

5.3.1. Esquema de tratamiento en función de los niveles de control glucémico.

5.3.2. Esquema de tratamiento en función del condicionante clínico predominante.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE ATENCIÓN PRIMARIA.

Según lo establecido en el artículo 3.2 de la Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (en adelante CRFT), contando entre sus funciones:

- a) Acordar los criterios y procedimientos comunes de evaluación de medicamentos, principalmente en cuanto a calidad, seguridad y eficiencia, para su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de las instituciones sanitarias establecer una política común de medicamentos.
- b) Coordinar la selección de medicamentos a incluir en las diferentes guías farmacoterapéuticas del Servicio Murciano de Salud, en especial, las referidas a aquellas patologías que necesitan tratamientos transversales entre los distintos niveles asistenciales y/o las distintas áreas de salud.
- c) Definir los procesos o patologías sobre los que es necesario, por su impacto sanitario, social y/o económico, aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración. Mediante estos acuerdos se podrán establecer las recomendaciones sobre el lugar en la terapéutica en condiciones de práctica clínica habitual, las condiciones de uso del medicamento, los criterios de seguimiento y respuesta terapéutica, éxito clínico y eficiencia de los tratamientos.
- d) Coordinar, junto con los órganos competentes de la Consejería y del Servicio Murciano de Salud, las actuaciones de las Comisiones de Farmacia o de Uso Racional del Medicamento de Área, y las que oportunamente se establezcan, que deriven de las decisiones que se adopten, dirigidas a realizar el seguimiento en el SMS y garantizar el cumplimiento de los criterios de uso y/ o protocolos que se establezcan.
- e) Proponer las medidas adecuadas a fin de que los registros electrónicos de datos clínicos y administrativos permitan realizar el seguimiento de los tratamientos y monitorizar y evaluar los resultados en salud.

- f) Velar por el uso seguro del medicamento, promoviendo entre otras acciones, los sistemas integrados de apoyo a la prescripción y administración en la historia clínica electrónica.
- g) La autorización de la prescripción de medicamentos para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, conforme al artículo 87.5 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- h) Seguimiento de los diferentes procedimientos de aplicación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales para dar una respuesta homogénea en el Servicio Murciano de Salud.
- i) Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se creen con objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.
- j) Promover la realización y divulgación entre los profesionales sanitarios de información científica y la aportación terapéutica de los nuevos medicamentos.
- k) Conocer cuantas actividades o programas relacionados con el medicamento se realicen en el ámbito de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.
- l) Cualesquiera otras que, en aras a una utilización racional de los medicamentos, le encomiende el Consejero competente en materia de sanidad.
- m) Realizar un informe anual con las actuaciones realizadas.

De acuerdo con el artículo 5.1 de la mencionada Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos.

El Grupo de Trabajo de Atención Primaria (GTAP) se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de medicamentos de mayor impacto en el nivel asistencial de atención primaria, en la Región de Murcia, así como de elaborar documentos de consenso sobre el uso de determinados medicamentos.

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, bien coordinado, y que utilice como herramienta de trabajo un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté basado en la evidencia científica presente en el momento de su desarrollo, además de que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (excluyendo a embarazadas) y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances. En su elaboración han participado médicos y farmacéuticos de atención primaria de las distintas Áreas de Salud, así como personal de la Dirección General Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Sanidad) y del Servicio Murciano de Salud (SMS).

Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Dña. M^a Teresa Martínez Ros

Directora General de la Dirección General de Planificación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud.

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

D. Roque Martínez Escandell

Director General de la Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia.

D. Casimiro Jiménez Guillén

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud.

Coordinadores del Grupo de Trabajo

D. Rafael Herrero Delicado

Farmacéutico. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud (Murcia).

Dña. María Belén Sánchez Torrecillas

Farmacéutica. Subdirección General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

Miembros del Grupo de Trabajo (por orden alfabético)

Dña. M^a Ángeles Ariza Copado

Farmacéutica de Atención Primaria. Responsable Unidad de Farmacia Gerencia de Urgencias y Emergencias Sanitarias 061 (Murcia).

Dña. M^a Mar Galindo Rueda

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Dña. M^a Teresa García Fernández

Médica de Atención Primaria. Centro de Salud Lorca San Diego (Lorca - Murcia)

Dña. Consuelo García Motos

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

D. José Javier Herranz Valera

Médico de atención primaria. Servicio Murciano de Salud.

D. Francisco Emilio Juan Alcaraz

Médico de Atención Primaria. Coordinador médico. Centro de Salud Los Alcázares (Los Alcázares – Murcia)

D. Ramón López Guillén

Médico de Atención Primaria. Consultorio Cobatillas - Centro de Salud Monteagudo (Murcia)

D. Francisco J. Martínez Cánovas

Farmacéutico. Secretario de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Salud (Murcia).

D. José Antonio Pascual López

Médico de atención primaria. Consultorio Valentín (Calasparra - Murcia)

Dña. Carmen Pérez-Crespo Gómez

Médica de Atención Primaria. Centro de Salud San Antón. (Cartagena - Murcia)

D. Enrique Pirla Gómez

Médico de atención primaria. Coordinador médico EAP Gerencia Área V (Yecla - Murcia)

D. Luis Puebla Manzanos

Médico de atención primaria. Centro de Salud Alcantarilla - Sangonera la Seca (Alcantarilla – Murcia)

Dña. Esther Rubio Gil

Médica de Atención Primaria. Coordinadora de Calidad. Centro de Salud Cieza Oeste (Cieza – Murcia)

D. Eduardo Salas Marín

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospital Rafael Méndez (Lorca – Murcia)

D. Francisco Manuel Sánchez Rodríguez

Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena – Murcia)

D. Francisco Valiente Borrego

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio de Farmacia Hospital de la Vega Lorenzo Guirao (Cieza – Murcia)

2. ABREVIATURAS.

- **ADO:** Antidiabético oral
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2
- **DPP-4:** Dipeptidil peptidasa IV
- **ECV:** Enfermedad cardiovascular
- **EMPA:** Empagliflozina
- **FG:** Filtrado glomerular
- **GBA:** Glucemia basal alterada
- **GLP-1:** Glucagon-like peptide-1
- **GLIME:** Glimpirida
- **GLU:** Glucemia
- **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **INSUL:** Insulinización
- **ITG:** Intolerancia a la glucosa
- **LINA:** Linagliptina
- **LIRA:** Liraglutida
- **MET:** Metformina
- **REPA:** Repaglinida
- **SGLT-2:** Cotransportador de sodio y glucosa tipo 2
- **SOG:** Sobrecarga oral de glucosa
- **SU:** Sulfonilurea
- **PIO:** Pioglitazona

3. INTRODUCCIÓN.

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica de alta prevalencia, con un alto coste social y un gran impacto sanitario determinado por el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas que producen una disminución de la calidad y esperanza de vida de los pacientes diabéticos. La DM afecta a más de 366 millones de personas en el mundo, es la cuarta causa de muerte prematura en mujeres y la octava en hombres y comporta un importante deterioro de la calidad de vida de las personas que la padecen. Es la primera causa de inclusión en programas de tratamiento sustitutivo renal (diálisis y/o trasplante), la primera causa de ceguera en adultos, la primera causa de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores y multiplica por 2-4 la posibilidad de cardiopatía isquémica y trombosis cerebral.

La prevalencia de DM en España se sitúa en torno a un 6,5% para la población entre los 30 y 65 años, los datos disponibles de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en población española oscilan entre 8,1 y 10,8 nuevos casos por 1.000 habitantes-año en diversos estudios realizados. Las previsiones para las próximas décadas, debido al incremento mundial de la obesidad y la vida sedentaria, calculan proporciones pandémicas de DM2, para el 2030 se prevé que uno de cada 10 adultos tendrá diabetes [*Estrategia en Diabetes SNS, 2012*].

La diabetes mal controlada acelera las complicaciones y la mortalidad prematura; por su parte el tratamiento precoz y multifactorial retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y esperanza de vida. La relación entre complicaciones y control glucémico quedó confirmada en el estudio [*Stratton I et al, 2000*], observándose que los diabéticos tipo 2 bien controlados con hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferior a 7 presentaban una reducción del 25% en las complicaciones microvasculares y del 16% en el infarto de miocardio. La intervención con estrategias multifactoriales y el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular en los diabéticos tipo 2 pueden disminuir en un 50% la aparición de complicaciones micro y macrovasculares y reducen el riesgo de mortalidad por todas las causas [*Hu G et al, 2005; Moore H et al, 2004*].

Ante la necesidad de alcanzar un uso racional del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la DM2, dentro de la estrategia global para abordar la enfermedad, y con el objetivo de optimizar el empleo de los recursos farmacológicos en la práctica asistencial en el nivel de atención primaria, el presente documento aborda la selección de los tratamientos antidiabéticos en la DM2 (excluyendo las insulinas), consensuando criterios teniendo en cuenta la efectividad, la seguridad, y los costes de los tratamientos. Este documento tiene como objetivo ayudar a los clínicos en la toma de decisiones, contemplando las situaciones clínicas en pacientes adultos con DM2 (excluyendo embarazadas) más relevantes y frecuentes en la práctica clínica habitual.

Arsenal terapéutico en la Diabetes Mellitus tipo 2 (excluyendo insulinas):

En la actualidad se dispone de ocho grupos de antidiabéticos (además de la insulina) que poseen los siguientes mecanismos de acción:

- Estimulan la secreción de insulina: sulfonilureas, secretagogos de acción rápida (glinidas), inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa IV) y análogos del GLP-1 (glucagon-like peptide-1).
- Disminuyen la resistencia a la insulina: biguanidas y glitazonas.
- Reducen o enlentecen la absorción de la glucosa: inhibidores de las α -glucosidasas.
- Inhiben la reabsorción de glucosa a nivel renal: inhibidores de la SGLT-2 (cotransportador de sodio y glucosa tipo 2).

A continuación se resumen las indicaciones aprobadas, recogidas en las fichas técnicas de los medicamentos.

Sulfonilureas:

➤ **Glibenclamida, Gliclazida, Glisentida, Glipizida, Gliquidona, Glimepirida**

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio físico y la reducción de peso por sí solos no son adecuados para lograr un control adecuado de la glucemia.

Glinidas:

➤ **Repaglinida**

Indicada en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola.

➤ **Nateglinida**

Indicada en terapia combinada con metformina en pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de MET en monoterapia. Requiere visado.

Biguanidas:

➤ **Metformina**

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrita y el ejercicio por sí solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado.

En adultos, puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.

En niños a partir de 10 años de edad y adolescentes, puede utilizarse en monoterapia o en combinación con insulina.

Inhibidores de las α -glucosidasas:

➤ **Acarbosa**

Tratamiento de la diabetes mellitus no insulino-dependiente cuando con dieta y ejercicio no se puede controlar la glucemia, y como coadyuvante en el tratamiento de diabetes con metformina, sulfonilurea o insulina.

➤ **Miglitol**

Tratamiento, como un suplemento de la dieta o dieta combinada con sulfonilureas, de la diabetes mellitus no insulino dependiente en pacientes en los que el tratamiento dietético solo, o combinado con sulfonilureas, resulta insuficiente.

Glitazonas:

➤ **Pioglitazona**

Tratamiento de segunda o tercera elección de la diabetes mellitus tipo 2, conforme se describe a continuación:

En ***monoterapia***

- En pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.

En ***doble terapia*** oral en combinación con:

- Metformina, en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso) con un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.

- Una sulfonilurea, sólo en pacientes adultos que presentan intolerancia a la metformina o en los que la metformina esté contraindicada, y en los que no se logra un control glucémico adecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de sulfonilurea en monoterapia.

-En combinación con insulina para el tratamiento de pacientes adultos con DM2, en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia.

En ***triple terapia*** oral en combinación con:

- Metformina y una sulfonilurea, en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), con un control glucémico inadecuado, a pesar de la doble terapia oral.

Requiere visado.

Inhibidores DPP-4:

➤ **Alogliptina**

Indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2, a partir de los 18 años de edad, para mejorar el control glucémico en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando estos, juntos con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

➤ **Linagliptina**

Indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos.

En ***monoterapia***:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal.

En ***combinación***:

- En combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- En combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- En combinación con insulina, con o sin metformina, cuando esta pauta posológica sola, con dieta y ejercicio, no proporcione un control glucémico adecuado.

➤ **Sitagliptina**

Indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

En **monoterapia**:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.

En **doble terapia oral** en combinación con:

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.

- Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

- Pioglitazona, cuando el uso de ésta es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento con pioglitazona solo, no proporcionen un control glucémico adecuado.

En **triple terapia oral** en combinación con:

- Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

- Pioglitazona y metformina cuando el uso de pioglitazona es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Además está indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

➤ **Saxagliptina**

Indicado en pacientes adultos de 18 años y mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico.

En **monoterapia**:

- En pacientes inadecuadamente controlados solo con dieta y ejercicio y en los que la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

En **doble terapia oral** en combinación con:

- Metformina, cuando la metformina sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren un control glucémico adecuado;
- Una sulfonilurea cuando la sulfonilurea sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina;
- una tiazolidindiona (pioglitazona), en los casos en los que la tiazolidindiona sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que se considere adecuado el uso de tiazolidindiona.

En **triple terapia oral** en combinación con:

- Metformina más una sulfonilurea cuando este régimen solo, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

Como tratamiento de combinación con insulina (con o sin metformina), cuando esta pauta terapéutica sola, con dieta y ejercicio, no logre un control glucémico adecuado.

➤ **Vildagliptina**

Indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos.

En **monoterapia**:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio solamente y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.

En **doble terapia oral** en combinación con:

- Metformina, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia;

- Una sulfonilurea, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea y para los que la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia;
- Pioglitazona, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia y para los que es adecuado el uso de una tiazolidindiona.

Como **triple terapia oral** con:

- Una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio junto con la terapia dual con estos medicamentos no proporcionan un control de la glucemia adecuado.

También está indicada para su uso en combinación con insulina (con o sin metformina) cuando la dieta y el ejercicio con una dosis estable de insulina no proporcionan un control de la glucemia adecuado.

Análogos GLP-1:

➤ **Albiglutida**

Indicado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en adultos para mejorar el control glucémico.

En **monoterapia**:

- Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina no se considera apropiado debido a contraindicaciones o intolerancia.

En **combinación** con:

- En combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes incluyendo insulina basal, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Indicación financiada: Tratamiento DM2 en combinación, cuando se elija un agonista de receptor GLP-1 como alternativa antidiabética y no se requiera disminución de peso. Requiere visado.

➤ **Dulaglutida**

Indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

En **monoterapia**:

- Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones.

En **combinación**:

- En combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Indicación financiada: Tratamiento DM2 ante $IMC \geq 30$ en combinación con otro tratamiento hipoglucemiante y/o insulina basal, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proporcionan un control glucémico adecuado. Requiere visado.

➤ **Exenatida**

Existen dos formulaciones comercializadas, liberación inmediata y liberación prolongada. Ambas requieren visado, con indicación financiada de tratamiento de DM2 ante $IMC \geq 30$, en combinación con:

- Metformina
- Sulfonilureas
- Tiazolidindionas
- Metformina y una sulfonilurea

- Metformina y una tiazolidindiona → en adultos que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

- Insulina basal → Exenatida de liberación inmediata está también indicada como tratamiento coadyuvante a insulina basal con o sin metformina y/o pioglitazona, en adultos que no hayan alcanzado un adecuado control glucémico con estos medicamentos.

➤ **Liraglutida**

Indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para alcanzar el control glucémico.

En **monoterapia**:

- Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que el uso de metformina se considera inadecuado debido a intolerancia o contraindicaciones.

En **combinación** con:

- medicamentos hipoglucemiantes orales y/o insulina basal cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado

Indicación financiada: Tratamiento DM2 ante $IMC \geq 30$ en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales y/o insulina basal cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado. Requiere visado.

➤ **Lixisenatida**

Indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos para alcanzar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Indicación financiada: restringido para pacientes con $IMC > 30$. Requiere visado.

Inhibidores de la SGLT-2:

➤ **Canagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina.**

Indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico.

En **monoterapia**:

- Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control suficiente de la glucemia en pacientes en quienes el uso de metformina se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones.

En **combinación** con:

- Tratamiento complementario administrado con otros medicamentos antihiper glucemiantes como la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

Indicaciones financiadas: La presentación de **Canaglifozina 300mg** requiere visado, estando indicada para el tratamiento de aquellos pacientes diabéticos que con la dosis de 100 mg no alcanzan el control glucémico.

Combinaciones de antidiabéticos orales:

- **Pioglitazona + Metformina**
- **Pioglitazona + Glimepirida**
- **Sitagliptina + Metformina**
- **Vildagliptina + Metformina**
- **Saxagliptina + Metformina**
- **Alogliptina + Metformina**
- **Alogliptina + Pioglitazona**
- **Linagliptina + Metformina**
- **Dapagliflozina + Metformina**
- **Canagliflozina + Metformina**
- **Empagliflozina + Metformina**

Indicaciones financiadas:

- Las combinaciones de **Pioglitazona/Metformina** requieren visado, con indicación en el tratamiento DM2, especialmente en pacientes con sobrepeso que no alcanzan el control glucémico suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina oral en monoterapia.

- Las combinaciones de **Pioglitazona/Glimepirida** requieren visado, con indicación en el tratamiento DM2, en pacientes con intolerancia a MET o para aquellos cuyo su uso esté contraindicado y que están ya en tratamiento combinado de PIO y glimepirida.
- Las combinaciones de **Canaglifozina/Metformina** en dosis 150mg/850mg y 150/1000mg requieren visado, estando indicadas para el tratamiento de aquellos pacientes diabéticos que con dicha combinación en dosis de 50mg/850mg o 50mg/1000mg no alcanzan el control glucémico.

4. DIABETES MELLITUS TIPO 2: DIAGNÓSTICO Y OBJETIVO TERAPÉUTICO.

4.1. Criterios diagnósticos para la Diabetes Mellitus tipo 2 [ADA, 2017].

- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada).
- Glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas) ≥ 126 mg/dl.
- Glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG).
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

En las tres últimas opciones es necesario confirmar el diagnóstico con una nueva determinación de glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glucosilada. Para realizar la confirmación es preferible repetir el mismo test que se utilizó en la primera ocasión.

Cuando los niveles de glucemia de un paciente se encuentran elevados pero no alcanzan las cifras diagnósticas de diabetes, se puede clasificar como **pre-diabetes**, pudiendo encontrar las siguientes situaciones:

- Glucemia basal alterada (GBA): paciente con niveles de glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dl.
- Intolerancia a la glucosa (ITG): pacientes con niveles a las 2 horas de la SOG entre 140-199 mg/dl.
- Riesgo elevado de desarrollar diabetes: pacientes con HbA1c entre 5,7-6,4%.

4.2. Objetivos terapéuticos.

Se ha demostrado que mediante un estricto control glucémico se reducen las complicaciones microvasculares y a largo plazo también las macrovasculares. El objetivo de control glucémico será establecido de forma individualizada atendiendo a la edad del paciente, los años de evolución de la enfermedad, la presencia de complicaciones micro o macrovasculares, la comorbilidad asociada, así como a las capacidades y recursos disponibles para conseguir dicho objetivo. De forma general, para adultos (no gestantes) se establece un objetivo terapéutico en valores de **HbA1c \leq 7%** [ADA-EASD, 2015; ADA, 2017].

En individuos seleccionados sin riesgo de hipoglucemia, con una DM2 de reciente aparición, en tratamiento con modificación de los estilos de vida o monoterapia y sin riesgo cardiovascular se puede plantear un objetivo más estricto de HbA1c \leq 6,5%. Así como objetivos menos estrictos, HbA1c $<$ 8%, en pacientes con historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida reducida, y alteraciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, comorbilidad.

Objetivos individualizados según edad, duración de la diabetes y presencia de complicaciones o comorbilidades [Alemán JJ, 2014].		
Edad	Duración de la diabetes mellitus, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA1c objetivo
≤65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0%*
	>15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	<8,0%
66-75 años	≤15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0%
	>15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0%
	Con complicaciones o comorbilidades graves	<8,5%**
>75 años		<8,5%**

Basado en: *Ismail-Beigi F, 2011.*
 * Puede plantearse un objetivo de HbA1c \leq 6,5% en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.
 ** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.

[Fuente: *Fisterra. Guías Clínicas. Diabetes Mellitus tipo 2.*]

Se debe realizar la determinación de la HbA1c al menos dos veces al año en individuos en buen control glucémico estable. O cada tres meses en aquellos que se hagan cambios en su tratamiento o no cumplan objetivos.

5. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La intervención inicial sobre la diabetes incluirá siempre modificaciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio físico), manteniéndola durante los distintos niveles de intervención terapéutica con el objetivo de conseguir reducciones del peso corporal entre el 5-10% mediante la instauración de dieta hipocalórica y la realización de ejercicio físico moderado durante al menos 30 minutos al día.

Los cambios terapéuticos orientados a alcanzar los objetivos glucémicos se deben basar en aspectos tales como eficiencia, seguridad, influencia sobre el peso, riesgo de hipoglucemias y comorbilidades del paciente. La elección de la terapia antidiabética debe ser individualizada, se hará siguiendo las indicaciones de ficha técnica y la situación clínica del paciente.

5.1. Intervención en pre-diabetes.

Se sugiere, al menos, monitorizar la glucosa anualmente en los casos de prediabetes, es decir en pacientes con HbA1c entre 5.7-6.4%, ITG o GBA, para descartar nuevas apariciones de casos de diabetes. Las modificaciones en el estilo de vida reducen el riesgo cardiovascular y la proporción de pacientes que evolucionan a diabetes. Se podrá considerar terapia farmacológica, con **metformina**, para la prevención de la DM2 en pacientes con ITG o antecedentes de diabetes gestacional con un IMC (índice de masa corporal) mayor de 35 kg/m², menores de 60 años y que no han respondido a las medidas higiénico-dietéticas [ADA, 2017].

5.2. Inicio del tratamiento farmacológico en DM2.

Se iniciará tratamiento farmacológico en pacientes que presente una HbA1c $\geq 8\%$, así como en pacientes con HbA1c $< 8\%$, en los que no se alcance el objetivo glucémico con la intervención en la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio), en un plazo de 3 - 6 meses.

5.3. Tratamiento farmacológico de la DM2.

A continuación se describe los esquemas de tratamiento recomendados para el manejo farmacológico de la DM2. Se ha realizado el posicionamiento teniendo en cuenta las consideraciones de las guías de práctica clínica examinadas, con evidencia científica. En la toma de decisiones se debe atender las características de la enfermedad, comorbilidades, preferencia del paciente, indicaciones financiadas de los tratamientos farmacológicos y la eficiencia de los recursos.

Debido a la gran complejidad del tratamiento individualizado de la DM2, la valoración de las opciones terapéuticas se realizará en función grado de control glucémico (HbA1c) o según condicionantes clínicos predominantes del paciente (insuficiencia renal, edad avanzada y obesidad).

Se han establecido, tal y como recomiendan las guías clínicas publicadas, distintos niveles de intervención, iniciando generalmente el tratamiento farmacológico en el primer nivel con antidiabéticos en monoterapia e intensificando la estrategia, en función de los objetivos glucémicos individualizados, con la utilización de terapia combinada (doble o triple), de medicamentos con mecanismos de acción diferentes, con el fin de maximizar los beneficios.

5.3.1. Esquema de tratamiento en función de los niveles de control glucémico.

Pacientes con HbA1c 6,5- 8 % (GME < 180 mg/dl)

Primer nivel de intervención: monoterapia.

- Se iniciará la intervención con la modificación de estilos de vida (dieta y ejercicio). Si en 3 - 6 meses no se consigue se planteará inicio de tratamiento farmacológico.
- En términos generales se iniciará tratamiento con un antidiabético oral (ADO) en monoterapia, siendo de elección para la mayoría de los pacientes la **Metformina (MET)**, aumentando la dosis progresivamente si es necesario hasta 2 - 3 comprimidos/día o dosis máxima tolerada.

El uso prolongado de MET se asocia a deficiencia en los niveles de vitamina B12, por lo que se recomienda la monitorización de los niveles de vitamina B12 en los tratamientos crónicos, principalmente en pacientes con anemia o neuropatía periférica, suplementando en el caso que se considere necesario [ADA, 2017].

En caso de intolerancia o contraindicación de la metformina se utilizará una **sulfonilurea**:

- si existe riesgo de hipoglucemia evitar **gliblencamida**.
 - en insuficiencia renal leve o moderada será de elección **glicazida** o **glimepirida**.
 - en ancianos de elección **glicazida** o **glimepirida**.
- Si existe riesgo elevado de hipoglucemias, edad avanzada o insuficiencia renal grave se optará por la utilización de un **iDPP4**.

Segundo nivel de intervención: doble terapia.

- Si la monoterapia con MET a dosis máxima tolerada no consigue alcanzar y mantener el objetivo glucémico se añadirá un segundo antidiabético oral: **SU**, **iDPP4** o **Pioglitazona (PIO)**. La combinación **MET + SU** se considerará, si es posible, como primera opción ya que es la que presenta mayor experiencia de uso y menor coste.

Tercer nivel de intervención: triple terapia.

- Si tras aproximadamente tres meses de doble terapia no se alcanzan o mantienen los objetivos glucémicos se introducirá un **tercer antidiabético oral (ADO)** o **insulina basal**.

Pacientes con HbA1c 8-10 % (GME 180-240 mg/dl).

- Para pacientes con este nivel glucémico, pero que se muestran asintomáticos se puede seleccionar el tratamiento farmacológico siguiendo los mismos niveles de intervención que en el apartado anterior.

- En pacientes sintomáticos, se podrá iniciar tratamiento farmacológico directamente en el segundo nivel de intervención con doble terapia.

Segundo nivel de intervención: doble terapia.

- En pacientes asintomáticos se seguirán las mismas recomendaciones que para los pacientes con Hb1Ac < 8%.
- En pacientes sintomáticos que inician tratamiento farmacológico directamente en el segundo nivel de intervención se considerará la combinación, con dosis bajas, de dos fármacos antidiabéticos (**MET + SU o iDPP4 o PIO) o MET + insulina basal.**

En el caso que se haya optado por la insulinización del paciente, tras estabilización de los niveles glucémicos, se podría retirar insulina, manteniendo la monoterapia con ADO.

Tercer nivel de intervención: triple terapia.

- Si tras aproximadamente tres meses de doble terapia no se alcanzan o mantienen los objetivos glucémicos se introducirá un **tercer antidiabético oral (ADO) o insulina basal.**

Pacientes con > 10 % (GME > 240 mg/dl).

- En pacientes poco sintomáticos se iniciará tratamiento con doble terapia oral, **MET + SU o iDPP4 o PIO.**
- En pacientes muy sintomático, si hay pérdida de peso reciente, es preferible comenzar con **MET + insulina basal.**

5.3.2. Esquema de tratamiento en función del condicionante clínico predominante.

1. **Insuficiencia renal**

Pacientes con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73m² tienen contraindicado el uso de la MET, SU, iSGLT2 y arGLP1 (falta de experiencia clínica en pacientes con estos niveles de FG). Uno de los objetivos prioritarios en estos pacientes es evitar las crisis hipoglucémicas, por lo que en estos casos la primera opción de tratamiento

farmacológico oral son los **iDPP4** (con ajuste de dosis cuando proceda), siendo la **Linagliptina** el fármaco que presenta un mejor perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal.

Si la monoterapia con iDPP4 fracasa se puede añadir **repaglinida** (teniendo en cuenta los riesgos de hipoglucemia y la dosificación 3 veces al día) o **pioglitazona**, aunque con esta opción debe tenerse en cuenta el riesgo aumentado debido a sus efectos adversos (retención hidrosalina, edemas, insuficiencia cardíaca, fracturas, riesgo de carcinoma de vejiga, etc.), debiendo analizar el balance beneficio-riesgo y emplearlo con precaución en pacientes con estos niveles de FG. Si fracasa la doble terapia oral se podrá valorar iniciar la triple terapia oral (iDPP4, repaglinida y pioglitazona), pero es preferible en tercera línea comenzar la **insulinización**.

A continuación se adjunta esquema de utilización de antidiabéticos detallados por principio activo según estadios de función renal:

ESQUEMA DE UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS SEGÚN ESTADIOS DE FUNCIÓN RENAL		ESTADÍO 1-2	ESTADÍO 3A	ESTADÍO 3B	ESTADÍO 4	ESTADÍO 5
FG ml/min/1,73 m ²		90	60	45	30	15
BIGUANIDAS	Metformina	Verde	Amarillo	Amarillo	Rojo	Rojo
	Glipizida	Verde	Verde	Verde	Amarillo	Amarillo
SULFONILUREAS	Gliclazida	Verde	Verde	Verde	Rojo	Rojo
	Glimepirida	Verde	Amarillo	Amarillo	Rojo	Rojo
GLINIDAS	Repaglinida	Verde	Verde	Verde	Amarillo	Amarillo
	Nateglinida	Verde	Verde	Verde	Amarillo	Rojo
INH. α GLUCOSIDASA	Acarbosa	Verde	Verde	Verde	Rojo	Rojo
GLITAZONAS	Pioglitazona	Verde	Verde	Verde	Rojo	Rojo
INH. DPP-IV	Sitagliptina	Verde	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Amarillo
	Vildagliptina	Verde	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Amarillo
	Saxagliptina	Verde	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Rojo
	Linagliptina	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	Alogliptina	Verde	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Amarillo
ANÁLOGOS GLP-1	Exenatida	Verde	Amarillo	Amarillo	Rojo	Rojo
	Liraglutida	Verde	Verde	Verde	Rojo	Rojo
	Dulaglutida	Verde	Verde	Verde	Rojo	Rojo
	Albiglutida	Verde	Verde	Verde	Rojo	Rojo
	Lixisenatida	Verde	Verde	Verde	Rojo	Rojo
INH. SGLT-2	Dapagliflozina	Verde	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo
	Canagliflozina	Verde	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo
	Empagliflozina	Verde	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo

Fuente: Adaptación de Arnouts, 2014

Verde: Tolerado Amarillo: Ajuste de dosis Rojo: Evitar

2. Paciente con más de 75 años de edad o con fragilidad

En este perfil de paciente se considera una prioridad evitar las crisis de hipoglucemias (sintomáticas y asintomáticas), debiendo prestar especial atención a una posible alteración de la función renal.

Se ha de tener presente la limitada información clínica de los fármacos que en general posee este grupo de población, especialmente los mayores de 80 años.

La **MET** continúa siendo el primer escalón farmacológico, aunque exige una valoración y una monitorización estrechas de la función renal. En los casos en que la monoterapia con metformina falle se añadirá un **iDPP4**.

Si fracasa la doble terapia oral (metformina combinada con un iDPP4) se podrá valorar iniciar una triple terapia oral con repaglinida, si bien es preferible indicar la **insulinización**.

Se han de evitar las SU, PIO y los arGLP1. en base a. Las SU presentan un elevado riesgo de hipoglucemia en individuos de edad avanzada, no siendo fármacos aconsejables en el paciente anciano. En caso de utilizarse, son preferibles la gliclazida o la glimepirida, o bien administrar repaglinida. La glibenclamida está desaconsejada.

La pioglitazona no es tampoco un fármaco de elección por presentar efectos secundarios que limitan su empleo en ancianos, tales como aumento de peso, retención hidrosalina, anemia dilucional, incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca, mayor riesgo de fracturas y posible riesgo de cáncer vesical. Aun siendo limitada la experiencia de los arGLP1 en la población anciana, estos fármacos representan una opción razonable en aquellos ancianos no frágiles con un IMC > 30.

La estrategia terapéutica aquí planteada es extensible a aquellos pacientes con alto riesgo de hipoglucemias.

3. **Obesidad grado 2 (IMC > 35 kg/m²)**

La obesidad de grado 2 y superior constituye un condicionante importante en la selección de los fármacos, aunque igualmente en casos de sobrepeso y obesidad de grado 1 deben tener en cuenta.

En general no son aconsejables los fármacos que incrementan el peso corporal (SU, repaglinida, pioglitazona e insulina) y debe darse preferencia a los que presentan un efecto neutro o de reducción (metformina, iDPP4, iSGLT2 y arGLP1).

MET es el fármaco de elección en el primer escalón farmacológico. En el segundo escalón se debe optar por añadir un **aGLP1** o un **iSGLT2**, ya que ambos se asocian a pérdida de peso. Algunos aGLP1 son más eficaces en cuanto a reducción de la HbA1c, pero su precio es notablemente superior. La exenatida diaria y la lixisenatida tienen una acción principalmente posprandial, y la liraglutida y la exenatida semanal tienen una acción principalmente basal, por lo que se podría individualizar la elección según el perfil y las preferencias del paciente (preferencia por terapia exclusivamente oral, el mayor o menor efecto en reducción de peso, la tolerancia, etc.). Como excepción, hay que considerar que Albiglutida no tiene indicación financiada para pérdida de peso, por lo que debería excluirse en este tipo de pacientes.

De entre los iSGLT2 hay que recordar que la Canaglifozina en presentación de 400 mg sólo tiene indicación financiada cuando la dosis de 100mg no haya logrado el control glucémico.

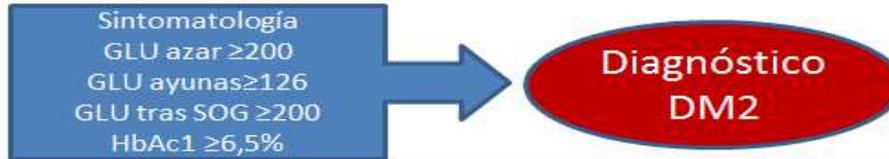
Si fracasa la terapia combinada anterior (metformina más un arGLP1 o un iSGLT) se podrá valorar iniciar una triple terapia añadiendo un iDPP4, o bien valorar si indicar la **insulinización**, sobre todo cuando el control glucémico es francamente deficiente (HbA1c > 8 %), ya que los beneficios superan los riesgos del posible incremento de peso. En cualquier caso, el aumento de peso producido por la insulina se puede minimizar manteniendo la combinación de insulina con metformina (preferentemente), arGLP1, iSGLT2 o iDPP4.

En estos pacientes se debe considerar la posibilidad de cirugía bariátrica.

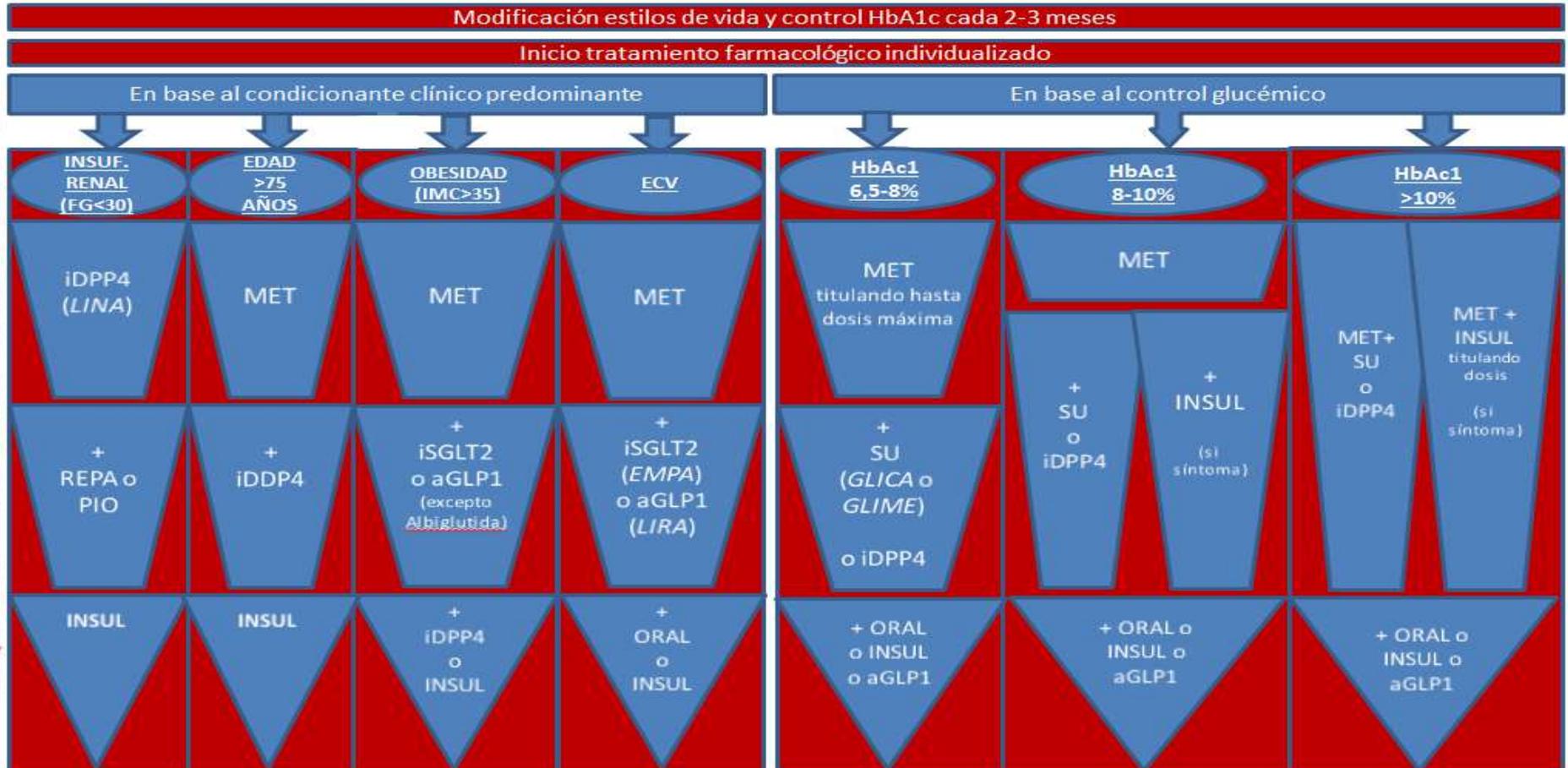
4. **Enfermedad Cardiovascular (ECV) establecida**

La DM2 se asocia a un alto riesgo cardiovascular. La eficacia del control glucémico en la reducción de complicaciones de tipo microvascular ha sido demostrada en numerosos estudios, en cambio a nivel de complicaciones macrovasculares no se dispone de tanta evidencia. Para pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida **MET** es el fármaco de elección en el primer escalón farmacológico. En el segundo escalón se debe optar por añadir un **iSGLT2** o un **aGLP1**, en concreto **Liraglutida** ha demostrado los beneficios cardiovasculares en el estudio *LEADER* [Marso SP et al. 2016], por su parte el estudio *EMPA-REG OUTCOME* [Zinman B et al. 2015], **Empagliflozina** demostró aportar protección cardiovascular en pacientes con DM2 y ECV establecida, con evidencia de reducciones significativas de mortalidad cardiovascular e incluso mortalidad total [Artola Menéndez, 2017].

Si fracasa la terapia combinada anterior (metformina más un aGLP1 o un iSGLT) se podrá valorar iniciar una triple terapia añadiendo un tercer fármaco oral o insulina basal.



Esquema decisional tratamiento DM2 en AP



Como ayuda complementaria a la elección de los fármacos en el esquema de tratamiento la siguiente tabla detallan algunos de los principales características de los fármacos en monoterapia:

Clase de fármaco	Reducción HbA _{1c}	Riesgo de hipoglucemias	Efecto sobre el peso corporal	Coste
Metformina	+++	-	Neutro o reducción	Bajo
Sulfonilureas	+++	++	Incremento	Bajo
Repaglinida	++	+	Incremento	Medio
iDPP4	+	-	Neutro	Alto
arGLP1	+/++	-	Reducción	Muy alto
iSGLT2	+	-	Reducción	Alto
Pioglitazona	+++	-	Incremento	Alto
Insulinas	++++	++	Incremento	Medio/alto

Fuente: Alemán, 2014

En la siguiente tabla se resumen las principales características de eficacia y seguridad de los distintos grupos de antidiabéticos orales:

EFICACIA (Variación HbA _{1c})	EFFECTOS SOBRE MORBIMORTALIDAD	EFFECTOS SECUNDARIOS	ALERTAS DE SEGURIDAD	OBSERVACIONES
BIGUANIDAS				
1.5-2%	Sí. Disminución de morbimortalidad asociada a diabetes en paciente con sobrepeso u obesidad.	No hipoglucemia sola. Diarrea. Acidosis láctica (rara). Disminución absorción Vit. B12.	No.	Monitorización de niveles de vitamina B12 en tratamientos crónicos, especialmente en caso de anemia o neuropatía periférica.
SULFONILUREAS				
1.5-2%	Sí. Disminución complicaciones microvasculares pero no macrovasculares en pacientes diabéticos.	Hipoglucemia (menos frecuente con gliclazida y glibeipirida)	No.	
GLINIDAS				
1.5-2%	No estudios a largo plazo.	Pocas hipoglucemias	No.	No asociar repaglinida con gemfibrozilo por aumentar el riesgo de hipoglucemias.

INHIBIDORES DE LA ALFA GLUCOSIDASA				
0.5-1%	No estudios a largo plazo.	Solos no hipoglucemias, si en terapia combinada. Flatulencias, diarrea.	No.	
INHIBIDORES DE LA ALFA GLUCOSIDASA				
1-1.5%	Estudio PROactive, no diferencias en variable principal.	No hipoglucemias. Retención hídrica. Edemas. Hepatotoxicidad. Aumento riesgo cardiovascular.	Cáncer de vejiga. Insuficiencia cardiaca congestiva.	
iDPP-4				
0.5-1%	Datos insuficientes, poca experiencia de uso.	Bajo riesgo de hipoglucemias si no se asocian a secretagogos o insulinas. Neutras respecto al peso. Procesos respiratorios vías altas. Reacciones hipersensibilidad Pancreatitis. Hepatitis (vildagliptina) Seguridad a largo plazo desconocida	Insuficiencia cardiaca (saxagliptina y alogliptina)	Vildagliptina: contraindicada en insuficiencia hepática o si niveles ALT o AST >3LSN
ANÁLOGOS GLP-1				
1-1.5%	Datos insuficientes. Parece que no aumentan el riesgo cardiovascular. Poca experiencia de uso	Bajo riesgo de hipoglucemias si no se asocian a secretagogos o insulinas. Disminución del peso. Náuseas, vomitos y diarrea. Pancreatitis aguda. Seguridad a largo plazo desconocida.	Cáncer de tiroides. Cáncer de páncreas	Experiencia limitada en >75 años. Vigilar síntomas gastrointestinales, evitar deshidratación.
INHIBIDORES SGLT-2				
0.5-1%	Datos insuficientes. Parece que no aumentan el riesgo cardiovascular. Poca experiencia de uso	Infecciones genitales (candidiasis) Infecciones urinarias. Hipotensión arterial. Posible aumento riesgo cáncer vejiga. Seguridad a largo plazo desconocida.	Cetoacidosis diabética. Riesgo fractura ósea (canagliflozina) Amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (canagliflozina)	No se recomienda el inicio de tratamiento en mayores de 75 años. Monitorizar la función renal antes del inicio del tratamiento, al añadir otros medicamentos que puedan reducir función renal y al menos anualmente.

Elaboración propia. Adaptación INFAC (2014) y BITN (2016)

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. Sanidad 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/diabetes.htm]
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ 2000; 321: 405-12.
3. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo NC, Peltonen M, Jousilahti P. *The effect of physician activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all cause mortality among 47212 middle-aged Finnish men and women*. Int J Obes (Lond) 2005; 29: 894-902.
4. Moore H, Summerbell C, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Johnstone P, et al. *Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults*. The Cochrane Database of Syst Rev 2004, (3) CD004097
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care, January 2017 Volume 40, Supplement
6. Inzucchi SE. et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach*. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia (2012) 55:1577–1596
7. Inzucchi SE. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140–149.
8. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM y Sangrós J, en nombre de la RedGDPS. *Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico*. 2014.
9. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S (2011) *Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials*. Ann Intern Med 154:554–559.

10. Arnouts P. et al. *Glucose - lowering drugs in C K D*. Nephrol Dial Transplant (2014) 29: 1284–1300.
11. Alemán Sánchez JJ. *El nuevo algoritmo de la redGDPS para el tratamiento individualizado de la diabetes mellitus tipo 2: abordaje según grado de control glucémico*. Diabetes Práctica 2014;05(Supl Extr 7):1-24
12. Boletín de información farmacoterapéutica Sacylite: *Antidiabéticos en pacientes con función renal alterada*. 2016 (1).
13. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra (BITN): *Nuevos antidiabéticos ¿Qué lugar deben ocupar en la terapéutica?*. 2016; 24 : 4.
14. Boletín de información farmacoterapéutica INFAC: *Nuevos antidiabéticos: luces y sombras*. 2014; 22 : 6.
15. Artola Menéndez S. Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017. Diabetes Práctica 2017; 08 (02): 49-96. doi: 10.26322/2013.7923.1500970425.03.
16. Marso SP, Daniels GH, Brwn-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:2247-57.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empaglidlozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. . N Engl J Med 2015;373:2117-28.