

Pautas para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

Dirección General de Asistencia Sanitaria
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

8 de mayo de 2018

Autoría y colaboraciones

Expertos clínicos

Javier Ena Muñoz, Sociedad Española de Medicina Interna

Vicente Gasull Molinera, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

Juan Girbés Borrás, Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición

Asunción Iturralde Llore, Sociedad Española de Medicina General

Roberto Izquierdo Maria, Sociedad Valenciana de Farmacéuticos de Atención Primaria

Carlos Morillas Ariño, Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición

Jorge Navarro Pérez, Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria

Francisco José Pomares Gómez, Plan para la Asistencia Integral al Paciente Diabético en la Comunidad Valenciana

Edelmiro Sebastián Arrando, Federación de Asociaciones de Inspección de Servicios Sanitarios

Oficina técnica

Teresa Barberá González, Servicio de Prestación Farmacéutica y Dietoterapéutica, Dirección General de Farmacia, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Victoria Martínez Temporal, Servicio de Prestación Farmacéutica y Dietoterapéutica, Dirección General de Farmacia, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Magda Puig Ferrer, Servicio de Prestación Farmacéutica y Dietoterapéutica, Dirección General de Farmacia, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Dirección

Faustino Álvarez Cebrián, Subdirección General de Planificación y Organización Asistencial, Dirección General de Asistencia Sanitaria, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Patricia Lacruz Gimeno, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Jesús Larruga Riera, Servicio de Prestación Farmacéutica y Dietoterapéutica, Dirección General de Farmacia, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Rafael Sotoca Covalada, Dirección General de Asistencia Sanitaria, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Raquel Tena Barreda, Subdirección General de Optimización e Integración, Dirección General de Farmacia, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Indice

	Página
1. Introducción	4
2. Metodología	7
3. Objetivos del tratamiento de la diabetes en el ámbito de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública	8
4. Objetivos de control de hemoglobina glicosilada	9
5. Características de los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos	10
6. Recomendaciones farmacoterapéuticas	
6.1. Tratamiento farmacológico de inicio, monoterapia	12
6.2. Doble terapia farmacológica	13
6.3. Triple terapia farmacológica	13
6.4. Insulinoterapia	15
7. Situaciones especiales	
7.1. Pacientes con enfermedad renal crónica	16
7.2. Pacientes mayores de 75 años o con fragilidad	19
7.3. Pacientes con obesidad	21
7.4. Pacientes con enfermedad cardiovascular	22
8. Coste de los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos	
8.1. Coste anual de los fármacos en monoterapia	23
8.2. Coste anual de los fármacos en doble terapia	24
Bibliografía	25

1. Introducció

El Plan de Salud es el instrumento estratégico de planificación y programación de las políticas de salud en la Comunitat Valenciana. Entre sus objetivos se encuentra mejorar el nivel de salud y reducir las desigualdades en salud con actuaciones concretas desde la administración y contando con la participación de la ciudadanía.

En la línea estratégica 2, *Orientación hacia la cronicidad y hacia los resultados en salud para incrementar la esperanza de vida en buena salud*, se incluye entre otros objetivos, frenar la tendencia creciente en diabetes y para ello, se definen acciones como la implantación e implementación de la [Estrategia de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2017-2021](#).

Una de las líneas de trabajo que conforman este documento es *la línea de Optimización y Nuevas Tecnologías*, que tiene como finalidad velar por el uso racional de los tratamientos farmacológicos en los pacientes diabéticos.

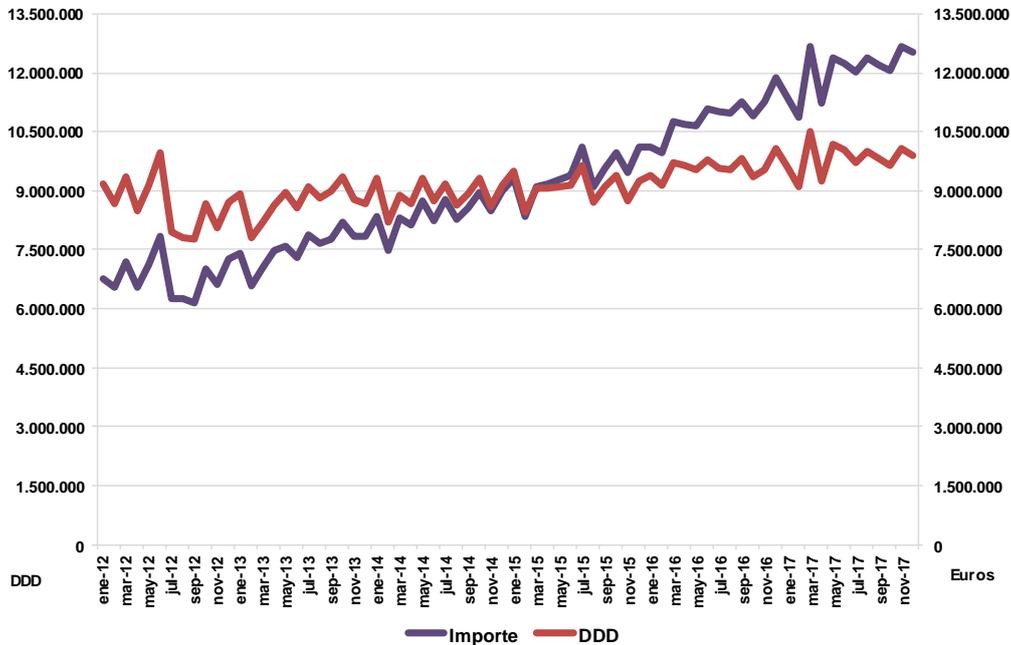
La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), es una enfermedad crónica con gran impacto en la morbi-mortalidad y en el consumo de recursos sanitarios. Su manejo es complejo y requiere de un enfoque individualizado en el que deben considerarse la promoción de estilos de vida saludables, la educación sanitaria, el control de las cifras de glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular.

Actualmente, el vademécum de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos (HNI), está compuesto por ocho grupos terapéuticos clasificados según su mecanismo de acción, por lo que las posibilidades para el manejo terapéutico de la DM 2 son múltiples.

Este amplio arsenal terapéutico puede, en ocasiones, dificultar la selección del fármaco o combinaciones de fármacos más adecuada.

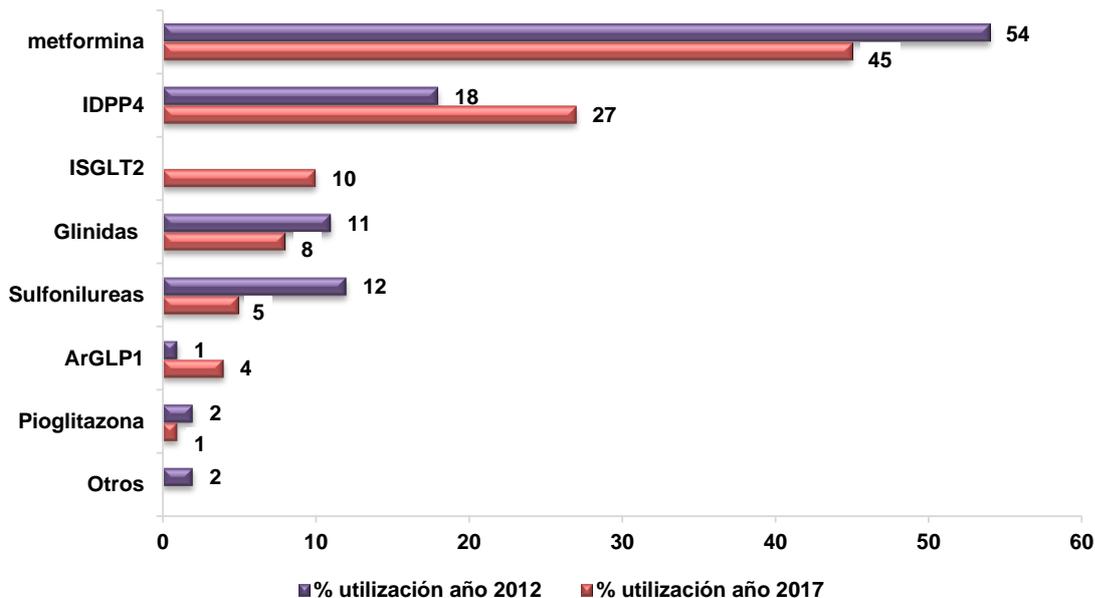
El gaso farmacéutico para el tratamiento de la diabetes se ha duplicado en los últimos años, mientras que el consumo en número de Dosis Diarias Definidas (DDD) se mantiene constante, lo que implica un claro desplazamiento de la prescripción hacia fármacos de reciente comercialización.

Gráfico 1. Evolución del consumo de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en la Comunitat Valenciana (2012-2017)



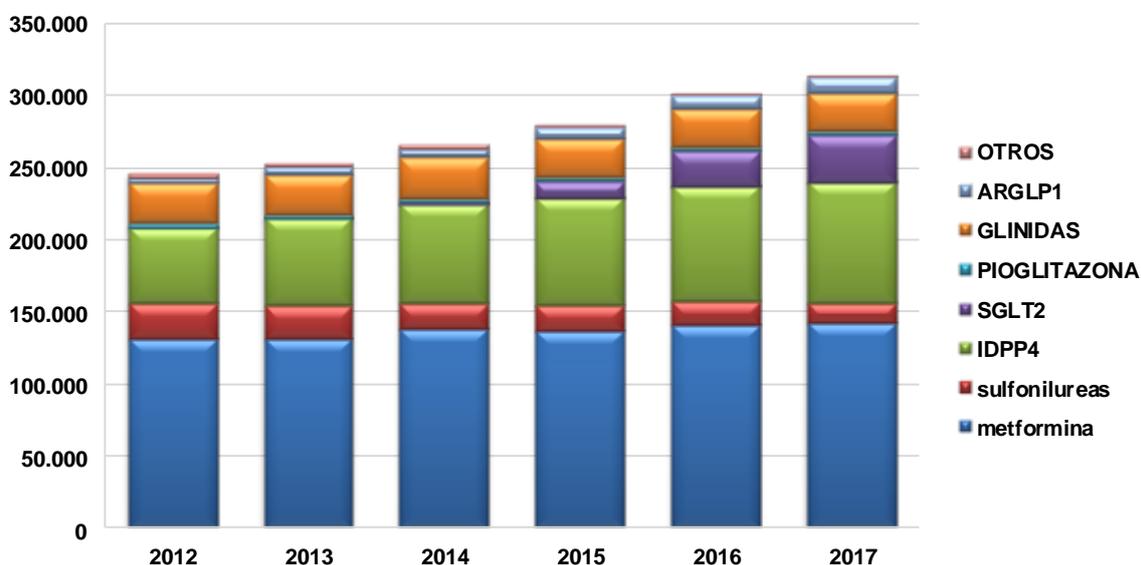
Fuente de información: ALUMBRA – Productos Farmacéuticos - RELE 1, Dispensación en Oficina de Farmacia
DDD, dosis diarias definidas de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos
Importe, importe mensual asociado a las prescripciones de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos

Gráfico 2. Utilización por grupo terapéutico de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en la Comunitat Valenciana (2012-2017)



Fuente de información: ALUMBRA – Productos Farmacéuticos - RELE 1, Dispensación en Oficina de Farmacia

Gráfico 3. Evolución del número de pacientes en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en la Comunitat Valenciana (2012-2017)



Fuente de información: ALUMBRA – Productos Farmacéuticos - RELE 1, Dispensación en Oficina de Farmacia

Por todos estos motivos, la *Dirección General de Asistencia Sanitaria* y la *Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios* de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, consideraron necesario elaborar en el mes de julio de 2017 el documento de *Pautas para el tratamiento farmacológico de la DM 2*, que con esta nueva versión se actualiza incluyendo como novedades relevantes:

- Modificación de la tabla de características de los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos (HNI).
- Actualización de las recomendaciones de utilización de fármacos HNI según función renal.
- Actualización del coste de los tratamientos con fármacos HNI.

2. Metodología

El documento es el resultado del consenso alcanzado y está basado en las recomendaciones de las principales guías clínicas para el de manejo de la diabetes:

- Estándares para la atención médica en diabetes elaboradas por la *American Diabetes Association (ADA)*, 2018
(disponible en:
http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC_41_S1_Combined.pdf)
- Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica, 2014
(disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v34n1/especial2.pdf>)
- Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano, 2013
(disponible en <http://bit.ly/2uqAawq>)
- Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC
(disponible en <http://bit.ly/2urxiPM>)
- Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular elaborado por la *Sociedad Española de Cardiología*, 2016
(disponible en:
<http://secardiologia.es/images/secciones/riesgo/actualizacionTratamientoAntidiabetico2016.pdf>)

3. Objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus en el ámbito de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

- Promocionar hábitos dietéticos y estilos de vida saludables en todas las etapas del tratamiento.
- Establecer recomendaciones dietéticas para reducir el peso en personas con Índice de Masa Corporal (IMC) superior o igual a 25 kg/m².
- Definir objetivos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) basados en evaluaciones individualizadas de los pacientes. Evaluar los valores cada 3-6 meses para realizar los ajustes necesarios del tratamiento.
- Evitar la hipoglucemia.
- Evitar la ganancia de peso.
- Valorar los beneficios y los riesgos de los fármacos especialmente en pacientes de edad avanzada.
- Mejorar la calidad de vida mediante la prevención de las complicaciones micro y macrovasculares.

4. Objetivos de control de HbA1c

Para la mayoría de personas con DM 2, se recomiendan cifras de control glucémico inferiores a 7% de HbA1c, aunque pueden individualizarse teniendo en cuenta la situación clínica de los pacientes.

Pueden considerarse objetivos de HbA1c hasta 7%:

- Si el tiempo de evolución de la diabetes es inferior a 10 años.
- En ausencia de complicaciones vasculares establecidas.
- En pacientes con esperanza de vida prolongada.
- Si no existe riesgo de hipoglucemia o polifarmacia.

Pueden considerarse objetivos de HbA1c hasta 8%:

- En personas mayores de 65 años.
- Si existen antecedentes de hipoglucemia grave.
- En pacientes con esperanza de vida limitada.
- En presencia de complicaciones micro o macrovasculares avanzadas.
- En presencia de comorbilidades asociadas importantes.
- En casos de diabetes en los que los pacientes presentan dificultad para alcanzar el objetivo de control glucémico pese a haber recibido educación terapéutica, monitorización de glucemia y terapia intensiva adecuadas.

Pueden considerarse objetivos de HbA1c hasta 9%:

- En pacientes con deterioro cognitivo grave.
- En pacientes con enfermedades en situación terminal.

5. Características de los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos

	BIGUANIDAS	SULFONILUREAS	GLINIDAS	GLITAZONAS	INHIBIDORES α GLUCOSIDASAS	IDPP4	Ar GLP1	ISGLT2
PRINCIPIOS ACTIVOS	Metformina	Gliclazida Glimepirida Glipizida	Repaglinida Nateglinida(VI)	Pioglitazona (VI)	Acarbosa Miglitol	Alogliptina Linagliptina Saxagliptina Sitagliptina Vildagliptina	Albiglutida Dulaglutida Exenatida Liraglutida Lixisenatida	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina
DOSIS MAXIMAS	3.000 mg/día	Gliclazida 120 mg/día Glimepirida 6 mg/día Glipizida 40 mg/día	Repaglinida 16 mg/día Nateglinida 360 mg/día	45 mg/día	Acarbosa 3*200 mg/día Miglitol 3*100 mg/día	Alogliptina 25 mg/día Linagliptina 5 mg/día Saxagliptina 5 mg/día Sitagliptina 100 mg/día Vildagliptina 100 mg/día	Albiglutida 50 mg/semana Dulaglutida 1,5 mg/semana Exenatida diaria 20 mcg/día Exenatida semanal 2 mg/semana Liraglutida 1,8 mg/día Lixisenatida 20 mcg/día	Canagliflozina 300 mg/día Dapagliflozina 10 mg/día Empagliflozina 25 mg/día
MECANISMO DE ACCIÓN	↓ producción hepática de glucosa ↓ resistencia a insulina en hígado y tejidos periféricos	↑secreción insulina	↑secreción insulina secretagogos de acción rápida	↑sensibilidad a insulina inhibición producción hepática de glucosa	enlentecen la absorción/ digestión intestinal de hidratos de carbono	↑secreción insulina ↓ secreción glucagón	↑producción y secreción insulina ↓ secreción glucagón Retraso vaciamiento gástrico ↑ saciedad	bloqueo de la reabsorción de glucosa por el riñón, produciendo glucosuria
REDUCCIÓN HbA1c	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	INTERMEDIA	INTERMEDIA*	ALTA	INTERMEDIA*
RIESGO DE HIPOGLUCEMIA	BAJO	MODERADO (Menor GLICLAZIDA)	MODERADO (Si no ingesta)	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
EFECTO SOBRE EL PESO	NEUTRO PÉRDIDA	AUMENTO	AUMENTO	AUMENTO	NEUTRO	NEUTRO	PÉRDIDA (excepto ALBIGLUTIDA, efecto neutro)	PÉRDIDA

* El descenso de HbA1c cuando se compara IDPP4 e ISGLT2 es similar. En algunos trabajos se ha observado que si la HbA1c al inicio es >8-8.5%, el descenso de HbA1c es superior en los pacientes tratados con ISGLT2, aunque no hay ensayos diseñados para estudiar este aspecto.

ArGLP1: agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1, IDPP4: inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4, ISGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, VI: visado inspección

	BIGUANIDAS	SULFONILUREAS	GLINIDAS	GLITAZONAS	INHIBIDORES α GLUCOSIDASAS	IDPP4	ArGLP1	ISGLT2
PRECAUCIONES	<ul style="list-style-type: none"> - Efectos gastrointestinales (diarrea, molestias abdominales) - Administrar con alimentos y titulación lenta de dosis - Déficit vitamina B12 - Administración de contrastes yodados - Cirugía 	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar el riesgo hipoglucemia 	<ul style="list-style-type: none"> -Inhibidores CYP2C8/CYP3A4 trimetoprim, rifampicina, azoles, claritromicina, ciclosporina, clopidogrel 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo de fracturas (sobre todo en mujeres) - \uparrow LDL colesterol - Retención de líquidos (edema, insuficiencia cardíaca). - Uso concomitante con rifampicina o gemfibrozilo 	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de hipoglucemia debe utilizarse glucosa para corregirla y no otros carbohidratos más complejos (como disacáridos o polisacáridos) 	<ul style="list-style-type: none"> - Historial de pancreatitis y cálculos biliares - Insuficiencia cardíaca (alogliptina, saxagliptina) 	<ul style="list-style-type: none"> - Pancreatitis o efectos adversos gastrointestinales (náuseas,vómitos, diarrea) - Historial de gastroparesia, cálculos biliares, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis - Anticoagulantes orales 	<ul style="list-style-type: none"> -Cetoacidosis diabética -Deshidratación (edad avanzada, combinación antiHTA). No recomendado con diuréticos del asa. -Osteoporosis y fracturas osteoporóticas (canagliflozina) -Cáncer de vejiga, mama y próstata (dapagliflozina) -No recomendado si infección urinaria/genital recurrente -Incremento del riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores (confirmado para canagliflozina, no puede descartarse para empagliflozina y dapagliflozina).
CONTRA INDICACIONES	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo de hipoxia tisular. - FGe < 30ml/min - Insuficiencia hepática moderada / grave 	<ul style="list-style-type: none"> - FGe < 30 ml/min - Insuficiencia hepática grave 	<ul style="list-style-type: none"> -Insuficiencia hepática grave -Uso concomitante con gemfibrozilo, ArGLP1 o sulfonilureas 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia hepática - Insuficiencia cardíaca (NYHA I-IV) - Cáncer de vejiga - Hematuria macroscópica no filiada 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción intestinal, predisposición a la misma y otros procesos abdominales - FGe < 25 ml/min - Insuficiencia hepática grave 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia hepática grave (alogliptina: monitorización hepática periódica) - Historial de cáncer de páncreas - Combinación con ArGLP1 	<ul style="list-style-type: none"> - FGe < 30 ml/min (exenatida LP si FGe< 50ml/min, liraglutida FGe < 15 ml/min) - Insuficiencia hepática grave (liraglutida) - Cáncer de páncreas, medular de tiroides o MEN2 (<i>Alerta FDA</i>) - Combinación con glinidas o IDPP4 	<ul style="list-style-type: none"> -FGe < 45 ml/min (no recomendado canagliflozina y empagliflozina) -FGe < 60 ml/ min (no recomendada dapagliflozina) -Insuficiencia hepática grave (canagliflozina, empagliflozina)
COSTE TTO AÑO (en €) respecto a METFORMINA	37 € (2 gramos)	x1-2 MET	x2 MET	x10 MET	x4-6 MET	x13-17 MET	x37-63 MET	x12-19 MET

* FGe: filtrado glomerular estimado

En general, para el control del tratamiento de la DM 2 con fármacos diferentes a la insulina, no es necesaria la medición de glucemia capilar. El control debe basarse en la determinación de HbA1c al menos cada 6 meses en pacientes con buen control o cada 3 meses si el control no es óptimo.

Podría recomendarse el uso de tiras reactivas para determinación de glucemia capilar en casos de riesgo de hipoglucemia por pautas terapéuticas con sulfonilureas o glinidas. También se puede considerar el control con glucemia capilar durante cortos periodos de tiempo para orientar el ajuste del tratamiento, en situación de hiperglucemia por enfermedad aguda o tratamiento con corticoides u otros fármacos hiperglucemiantes, o en caso de cambios en los hábitos dietéticos o de actividad física que puedan influir sobre la glucemia.

6. Recomendaciones farmacoterapéuticas

El tratamiento farmacológico debe iniciarse si transcurridos 3-6 meses del diagnóstico de DM 2, los hábitos dietéticos y la modificación del estilo de vida no han sido suficientes para alcanzar los objetivos de control glucémico.

Los tratamientos hipoglucemiantes deben prescribirse con un periodo de prueba y supervisar su respuesta, utilizando como medida de eficacia la HbA1c.

6.1. Tratamiento farmacológico de inicio, monoterapia

Se recomienda utilizar **metformina** como primera opción de tratamiento. Para mejorar la tolerancia y minimizar el riesgo de efectos gastrointestinales, es conveniente administrarla con alimentos y titular la dosis.

En caso de intolerancia o contraindicación a metformina, deben considerarse otros fármacos teniendo en cuenta la eficacia, riesgo de hipoglucemias, efectos sobre el peso y otros efectos adversos, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes, además del coste.

6.2. Doble terapia farmacológica

En pacientes con niveles de HbA1c superiores a 9% en el momento del diagnóstico, puede considerarse el inicio de tratamiento con doble terapia, reevaluando la necesidad de mantenerla según los valores de HbA1c de siguientes controles.

Las distintas combinaciones de fármacos HNI con metformina producen reducciones de la HbA1c mayores que el tratamiento con metformina en monoterapia.

La *American Diabetes Association (ADA)* y la *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* aconsejan intensificar el tratamiento mediante la combinación de dos fármacos cuando en un periodo aproximado de 3 meses no se alcanzan los objetivos de HbA1c con monoterapia.

Los fármacos a añadir a metformina pueden ser sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (IDPP4), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2), análogos del péptido 1 similar a glucagón (ArGLP1) o insulina.

La elección del segundo fármaco debe realizarse con un enfoque centrado en el paciente teniendo en cuenta la eficacia, riesgo de hipoglucemias, efectos sobre el peso y otros efectos adversos, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes, además del coste.

En el caso de optar por una sulfonilurea, se recomienda utilizar gliclazida en base a los resultados del estudio ADVANCE.

6.3. Triple terapia farmacológica

Cuando el control con dos fármacos sea insuficiente puede añadirse un tercero (triple terapia oral), un ArGLP1 en pacientes con obesidad o bien insulina basal.

Figura 1. Tratamiento farmacológico de la DM 2

Monoterapia

Metformina

Eficacia (reducción de HbA1c)	ALTA
Riesgo de hipoglucemia	BAJO
Efecto sobre el peso	NEUTRO / PÉRDIDA

*Si no se alcanza el objetivo de HbA1c después de aproximadamente 3 meses de monoterapia, proceder a la combinación de dos fármacos

Doble terapia

Metformina +

	Sulfonilurea	Glitazonas	IDPP4	Ar GLP1	ISGLT2	Insulina
Eficacia (reducción de HbA1c)	ALTA	ALTA	INTERMEDIA	ALTA	INTERMEDIA	ALTA
Riesgo de hipoglucemia	MODERADO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	ALTO
Efecto sobre el peso	AUMENTO	AUMENTO	NEUTRO	PÉRDIDA	PÉRDIDA	AUMENTO

*Si no se alcanza el objetivo de HbA1c después de aproximadamente 3 meses de tratamiento doble, proceder a la combinación de tres fármacos

Triple terapia

Metformina +

Sulfonilurea +	Glitazonas +	IDPP4 +	Ar GLP1 +	ISGLT2 +	Insulina +
Glitazonas	Sulfonilurea	Sulfonilurea	Sulfonilurea	Sulfonilurea	Glitazonas
o IDPP4	o IDPP4	o Glitazonas	o Glitazonas	o Glitazonas	o IDPP4
o Ar GLP1	o Ar GLP1	o ISGLT2	o ISGLT2	o IDPP4	o Ar GLP1
o ISGLT2	o ISGLT2	o Insulina	o Insulina	o Ar GLP1	o ISGLT2
o Insulina	o Insulina			o Insulina	

*Si no se alcanza el objetivo de HbA1c después de aproximadamente 3 meses de tratamiento triple y el paciente (1) recibe una combinación oral, pasar a insulina basal o un ArGLP1;(2) recibe un ArGLP1, añadir insulina basal; o (3) recibe insulina basal ajustada en forma óptima, añadir ArGLP1 o insulina con las comidas.

El tratamiento con metformina se debe mantener, y otros fármacos orales se deben suspender sobre una base individual para evitar regímenes innecesariamente complejos o costosos (evitando regímenes con cuatro agentes antihiper glucémicos).

€

*Se pueden administrar glinidas en lugar de sulfonilureas a pacientes alérgicos, horarios irregulares para las comidas o para los que tienen hipoglucemia posprandial tardía cuando toman sulfonilureas. Administración preprandial (antes de las comidas principales).

La Dirección General de Asistencia Sanitaria y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, recomiendan que la selección del esquema terapéutico se base en criterios de eficiencia y seguridad cuando existan diferentes alternativas posibles, siendo de elección el esquema con mejor relación coste/efectividad.

A tal efecto, los prescriptores deben conocer el coste real por tratamiento y seleccionar, siempre que sea posible, los de menor coste para un mismo control glucémico y menores efectos secundarios.

6.4. Insulinoterapia

En pacientes con hiperglucemia sintomática (≥ 300 mg/dl), cetonuria, pérdida de peso o embarazo debe iniciarse tratamiento con insulina y metformina, con titulación progresiva de dosis.

En pacientes con tratamiento oral en los que se opte por la insulinización, se recomienda mantener la metformina. En el caso de las sulfonilureas y/o glinidas, se debe reducir la dosis y valorar la suspensión del tratamiento según evolución clínica y riesgo de hipoglucemia.

En base a la evidencia disponible y a la práctica clínica, existen tres estrategias diferentes: insulina basal más terapia no insulínica, insulina premezclada e insulina en estrategia basal plus o basal bolo.

Dada la ausencia o escasez de datos en términos de morbimortalidad, calidad de vida, adherencia y coste-eficiencia a medio-largo plazo, la elección de la pauta de insulina de inicio tras fracaso de terapia oral se basará en los resultados de la variable intermedia de HbA1c, en la situación del paciente y en la sencillez del esquema terapéutico.

La mayoría de las veces se usa la combinación de una insulina basal con fármacos orales.

En pacientes insulinizados en tratamiento con metformina (pacientes sintomáticos), se irá titulando la insulina o aumentando el número bolos hasta lograr el control glucémico.

7. Situaciones especiales

7.1. Pacientes con enfermedad renal crónica

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen un riesgo aumentado de presentar episodios de hipoglucemia. Por tanto, en estos pacientes es importante realizar un adecuado ajuste de dosis de fármacos HNI para garantizar la eficacia y/o evitar la toxicidad.

Las recomendaciones por fármaco y estadio de gravedad según filtrado glomerular (FG), se resumen en la figura 2:

- **Metformina.** El uso de metformina está contraindicado en pacientes con $FG < 30$ ml/min/1,73 m². En pacientes con FG entre 30 y 44 ml/min/1,73 m² debe reducirse la dosis a 1.000 mg/día. En pacientes con FG entre 45 y 59 ml/min/1,73 m² debe reducirse la dosis a 2.000 mg/día
- **Sulfonilureas.** El riesgo de hipoglucemia por sulfonilureas se incrementa en pacientes con ERC. Su utilización está contraindicada en pacientes con $FG < 30$ ml/min/1,73 m².
- **Glinidas.** La repaglinida puede utilizarse en cualquier grado de enfermedad renal (ER). Es recomendable iniciar el tratamiento con una dosis baja (0,5 mg) e ir ajustándola.
- **Glitazonas.** Según ficha técnica, la pioglitazona puede utilizarse en cualquier grado de ER excepto en diálisis ($FG < 15$ ml/min/1,73 m²).
- **Inhibidores de α -glucosidasas.** Contraindicados en pacientes con $FG < 30$ ml/min/1,73 m².
- **IDPP4.** Alogliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina requieren ajuste de dosis. en $FG < 50/60$ ml/min/1,73 m² según el fármaco. Linagliptina puede utilizarse en cualquier grado de ER.
- **ISGLT2.** No debe iniciarse tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina si $FG < 60$ ml/min/1,73 m². En pacientes ya tratados con ISGLT2, suspender dapagliflozina si $FG < 60$ ml/min/1,73 m². Suspender canagliflozina y empagliflozina si $FG < 45$ ml/min/1,73 m².
- **ArGLP1.** Exenatida diaria, albiglutida y lixisenatida no se recomiendan si $FG < 30$ ml/min/1,73 m². No se recomienda el uso de exenatida de liberación prolongada (semanal) si $FG < 50$ ml/min/1,73 m². Dulaglutida y liraglutida no están recomendados si $FG < 15$ ml/min/1,73 m².

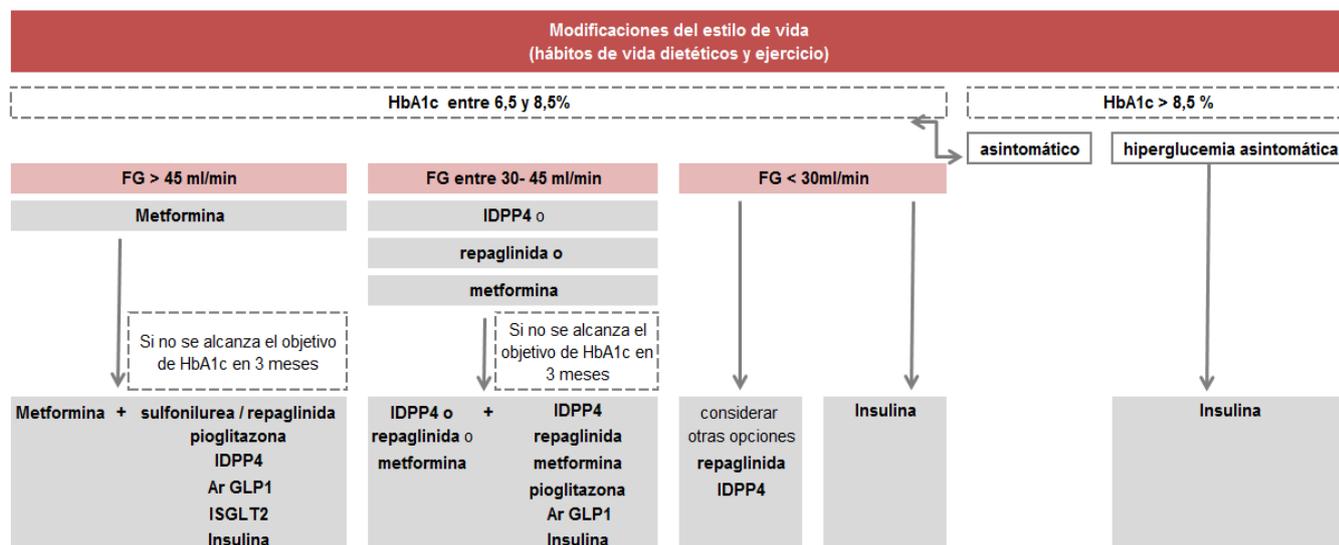
Figura 2. Utilización de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos según función renal

Estadio de ER	mayor de 60 ml/min		G3a (60-45 ml/min)		G3b (45-30 ml/min)			G4 (30-15 ml/min)			G5 (< 15 ml/min)		
	mayor de 60 ml/min	60	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5	0
	metformina	3.000 mg	2.000 mg		1.000 mg								
SULFONILUREAS	gliclazida	30 - 120 mg											
	glimperida	4-6 mg			4-6 mg								
	glipizida	5-40 mg			iniciar con 2,5 mg								
GLINIDAS	repaglinida	0,5 - 16 mg											
GLITAZONAS	pioglitazona	15 - 45 mg											
INHIB α GLUCOS	acarbosa / miglitol	150- 300 mg											
IDPP4	alogliptina	25 mg			12,5 mg			6,25 mg (experiencia limitada)					
	linagliptina	5 mg											
	saxagliptina	5 mg		2,5 mg			2,5 mg (experiencia limitada)						
	sitagliptina	100 mg			50 mg			25 mg					
	vidagliptina	100 mg			50 mg								
ArGLP1	albiglutida	30- 50 mg											
	dulaglutida	0,75 - 1,5 mg											
	exenatida	20 mcg			escalado dosis de 5 a 10 mcg								
	exenatida LAR	2 mg											
	liraglutida	1,2 - 1,8 mg											
	lixisenatida	20 mcg											
ISLGT2	canaglifozina	100-300 mg		100 mg									
	dapaglifozina	10 mg											
	empaglifozina	10-25 mg		10 mg									

Uso seguro sin ajuste de dosis
Administrar con precaución
Uso no recomendado o contraindicado

Fuente: [Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(CIMA\)](#)

Figura 3. Tratamiento farmacológico de la DM 2 en pacientes con enfermedad renal crónica



Fuente: Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes con enfermedad renal crónica. Med Clin (Barc). 2014; 142:85.e1-85.e10

En pacientes con ERC (FG < 30 ml/min/1,73 m²) se recomienda utilizar IDPP4 como primera opción de tratamiento, con ajuste de dosis cuando proceda.

Si la monoterapia con IDPP4 fracasa puede añadirse repaglinida o pioglitazona, aunque con esta última debe tenerse en cuenta el riesgo aumentado de retención hidrosalina e insuficiencia cardíaca.

Si fracasa la doble terapia oral puede añadirse un tercer fármaco (IDPP4, repaglinida y pioglitazona) aunque es preferible iniciar la insulinización con análogos basales debido al menor riesgo de hipoglucemia.

7.2. Pacientes mayores de 75 años o con fragilidad

Debe considerarse la limitada información clínica de los fármacos que en general posee este grupo de población, especialmente los mayores de 80 años.

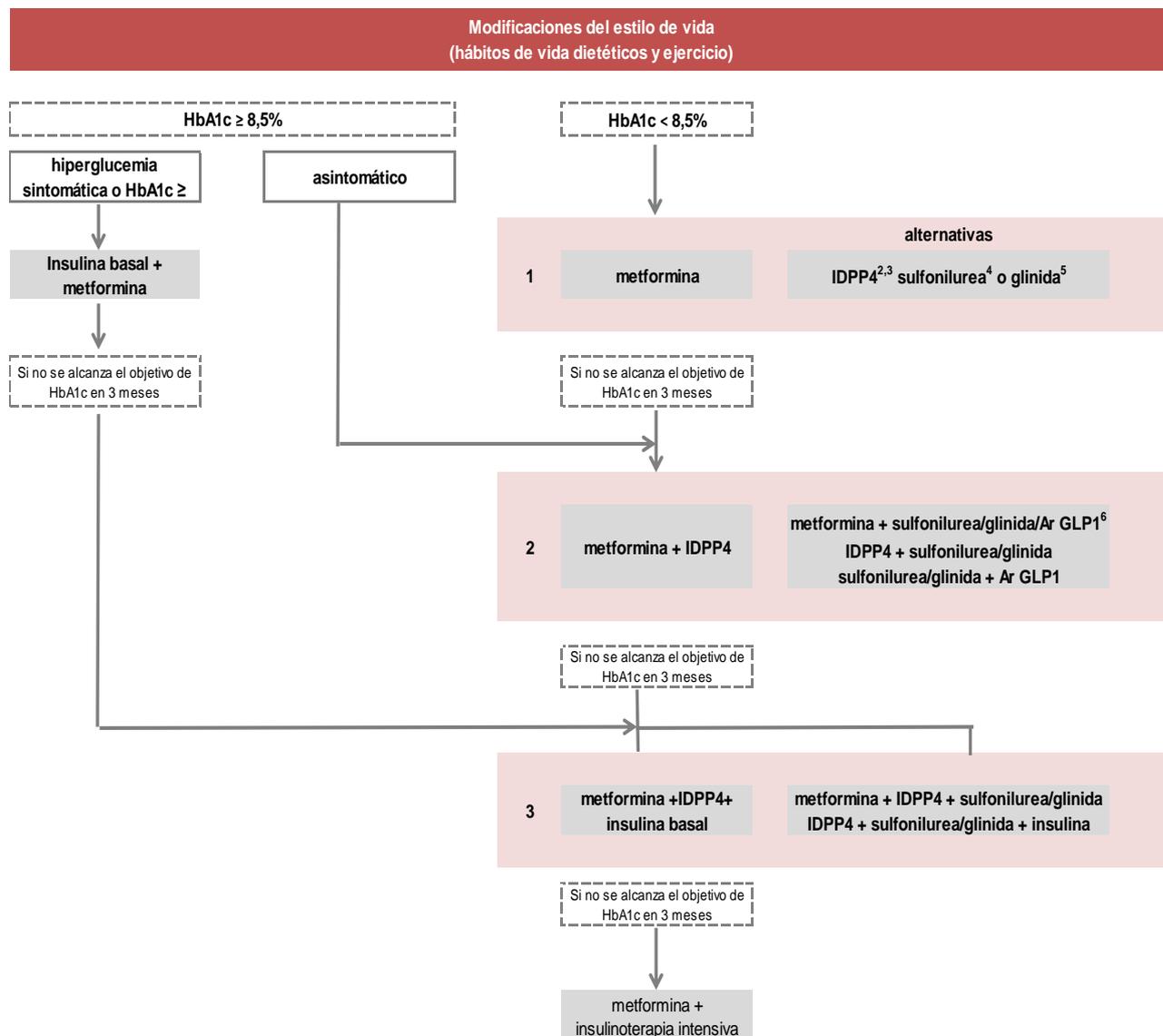
Se recomienda utilizar metformina como primera opción de tratamiento, aunque debe realizarse una estrecha valoración y monitorización de la función renal.

En los casos en que la monoterapia con metformina sea insuficiente se añadirá un IDPP4.

Si fracasa la doble terapia oral (metformina combinada con un IDPP4) puede valorarse la triple terapia oral con repaglinida, si bien es preferible indicar la insulinización con análogos de insulina basal.

Pese a la limitada la experiencia de los ArGLP1 en población anciana, estos fármacos representan una opción razonable en aquellos ancianos no frágiles con un IMC > 30 kg/m².

Figura 4. Tratamiento farmacológico de la DM 2 en pacientes ancianos



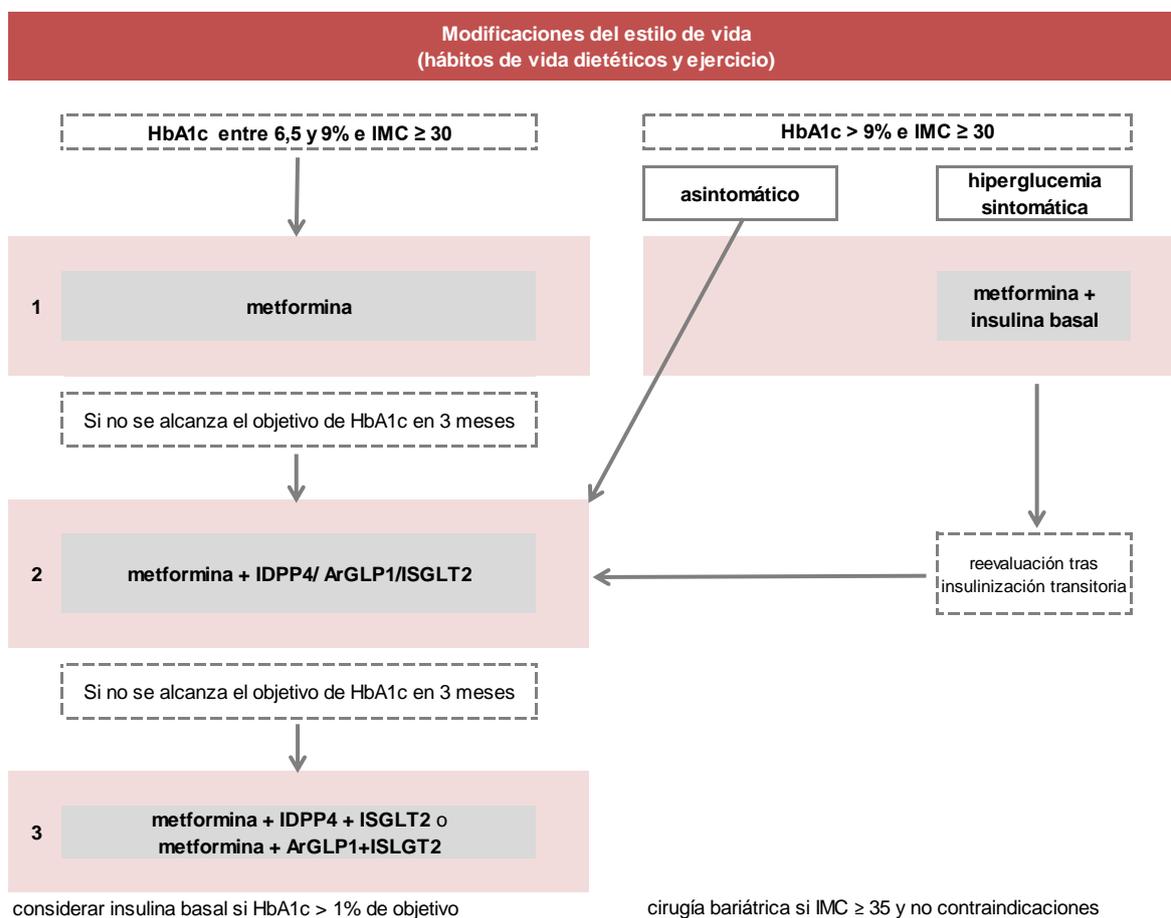
Fuente: Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Med Clin (Barc). 2013; 140:134.e1-134 e.12

7.3. Pacientes con obesidad

Deben evitarse los fármacos que incrementan el peso corporal (sulfonilureas, repaglinida, pioglitazona e insulina) y debe darse preferencia a los que presentan un efecto neutro (metformina o IDPP4) o de pérdida (ISGLT2 o ArGLP1).

En pacientes diabéticos con obesidad de grado 2 y/o superior debe considerarse valorar la posibilidad de cirugía bariátrica.

Figura 5. Tratamiento farmacológico de la DM 2 en pacientes con obesidad



Fuente: Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC, 2015

7.4. Pacientes con enfermedad cardiovascular

Recientemente se han publicado cuatro estudios de seguridad cardiovascular (EMPA-REG con empagliflozina, CANVAS con canagliflozina, LEADER con liraglutida, SUSTAIN-6 con semaglutida) que modifican el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones en pacientes con alto riesgo cardiovascular o que ya han presentado un evento cardiovascular, priorizando en estos pacientes los siguientes principios activos (empagliflozina, liraglutida y canagliflozina), por su potencial beneficio, teniendo en cuenta los niveles de filtrado glomerular de los pacientes y respetando las precauciones y contraindicaciones.

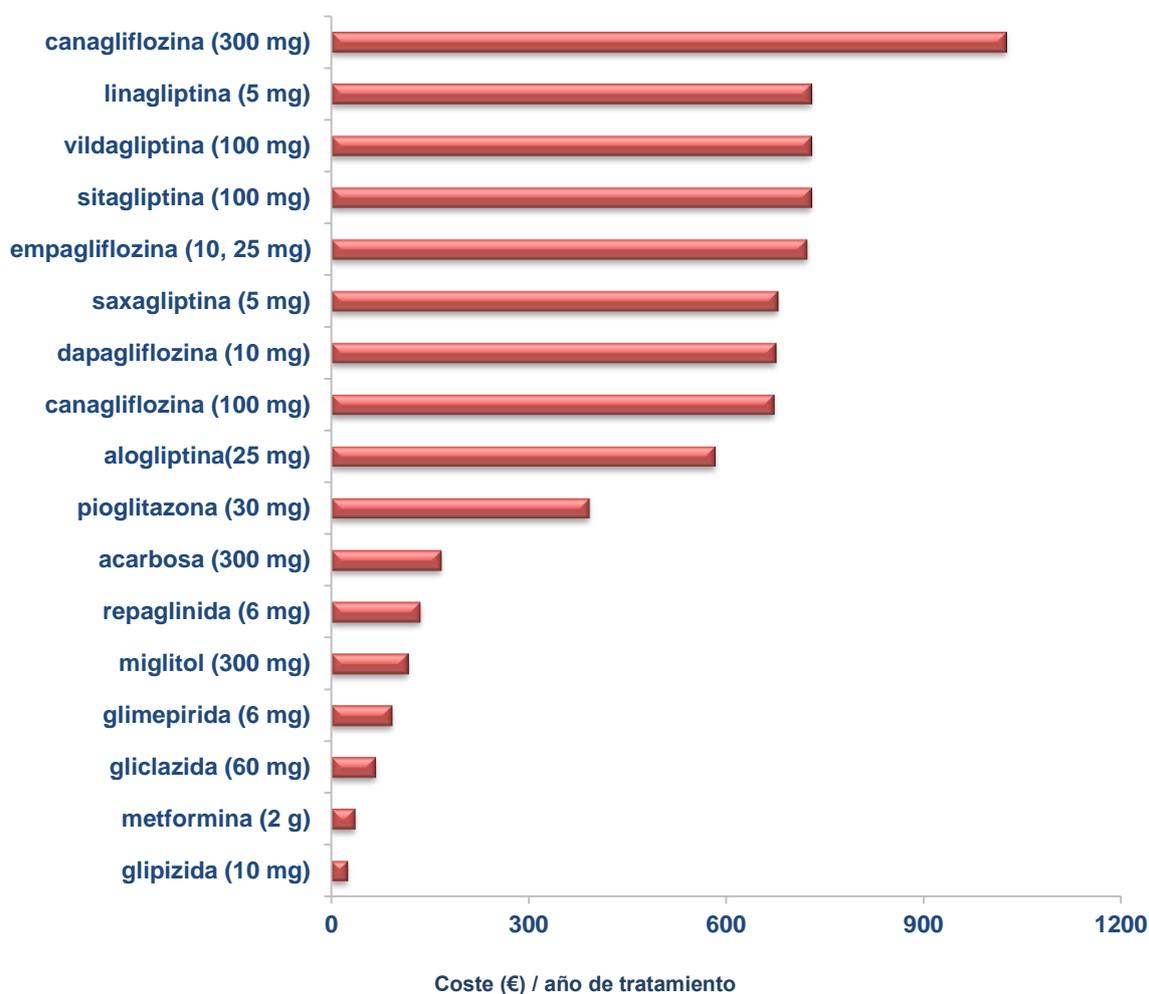
Otros fármacos que han aportado estudios de seguridad cardiovascular con efecto neutro han sido sitagliptina, saxagliptina, alogliptina y lixisenatida. En insuficiencia cardiaca se recomienda evitar la administración de saxagliptina y precaución con alogliptina.

8. Coste de los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos

8.1. Coste anual de los fármacos en monoterapia

A continuación se presenta el coste anual en euros (€) de los principios activos que tienen autorizada en ficha técnica la indicación en monoterapia.

Para el cálculo del coste se ha utilizado el precio de venta al público (PVP) de las presentaciones más consumidas de los fármacos HNI.

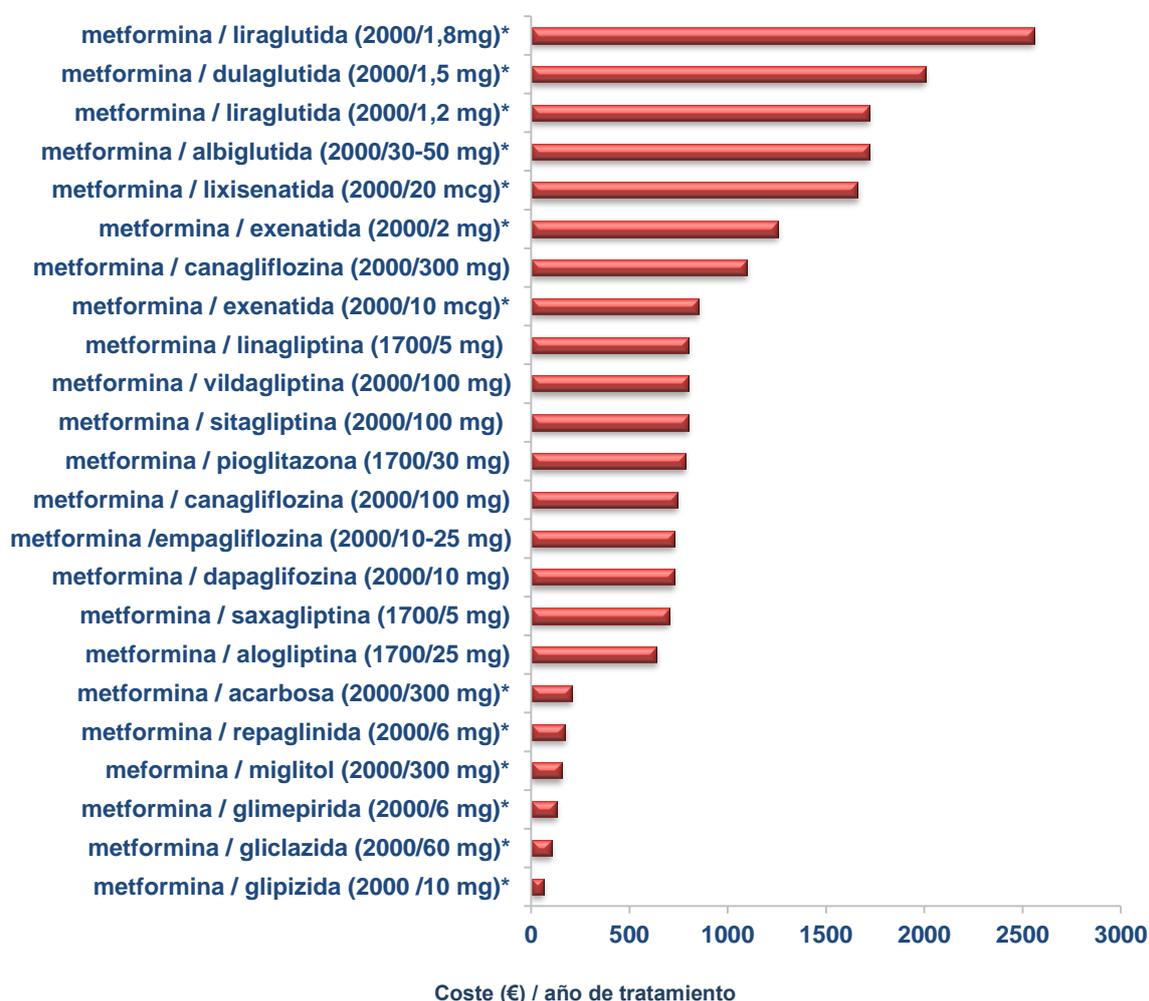


Fuente de información: ALUMBRA – Productos Farmacéuticos - RELE 1, Dispensación en Oficina de Farmacia

8.2. Coste anual de los fármacos en doble terapia

Para el cálculo del coste anual de los fármacos en asociación se ha considerado el precio de venta al público (PVP) de las presentaciones de mayor consumo.

Para el cálculo del resto de combinaciones no comercializadas como asociación (*) se ha utilizado el PVP de cada uno de los fármacos en monoterapia.



Fuente de información: ALUMBRA – Productos Farmacéuticos - RELE 1, Dispensación en Oficina de Farmacia

Bibliografía

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018.
- R Gómez-Huertas, A Martínez-Castelao, S Artola, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142: 85.e1–85.e10.
- R Gómez Huelgas, J Díez-Espino, F Formiga, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140: 134.e1-134.e12.
- R Gómez-Huelgas, F Gómez-Peralta, L Carrillo Fernández, et al. Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. *Rev Clin Esp*. 2015; 215: 505-514.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015. 26; 373: 2117-2128.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1834-1844.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffe KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N England J Med*. 2017 doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560–72.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1317–1326.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2247-2257.
- Roden M, Weng J, Eilbarcht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1: 208-219.
- Lewin A, DeFronzo RA, Pate S, et al. Initial Combination of Empagliflozin and Linagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 394–402.
- DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of Empagliflozin and Linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015; 38: 384–393.
- Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015; 38: 376-383.
- Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2013; 36: 2508-2515.
- Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist's Point of View. *Am J Med*. 2017 Jun;130(6S):S63-S72
- Ministerio de Sanidad y Política Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.