

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2

Gaixotasun- eta heriotza-tasan eta osasun-baliabideen kontsumoan eragin handia du 2 motako diabetesak (DM 2), eta gaixotasun kronikoa da. Kudeatzen zaila da pazienteek banan-banako tratamendua behar dutelako, bizimodu osasungarriak sustatzea, osasun-hezkuntza, gluzemia eta arrisku-faktore kardiobaskularrak kontrolatzea aintzat hartu behar direnez. Arazo mikro eta makrobaskularrak prebentzioa da tratamenduaren helburu nagusietako bat; izan ere, diabetesaren ondoriozko gaixotasun- eta heriotza-tasak gaixotasun kardiobaskularrak araberakoak dira.

Bestalde, diabetesa dutenen multimorbiditatea salbuespena baino ohiko egoera da. Horrenbestez, behar-beharrezkoa da tratamenduan osasun-helburuak eta -lehentasunak etengabe ebaluatzea, eta tratamenduak egokiak diren ere bai.

Konplexutasun hori ez dator inondik ere bat gehiegizko ikuspegi «glukozentristarekin», ikerkuntza, botikak erregistratzeko irizpideak, kudeaketa klinikoa eta gaixotasunaren kudeaketa-helburuak mugatzen dituen ikuspegi sinplistarekin, alegia. Hala, hemoglobina glukosilatua (HbA_{1c}) da interbentzioen eraginkortasuna, diabetesa duten pertsonen emandako arretaren kalitatea eta botikak erregistratzea ebaluatzeko erabiltzen den parametro nagusia. Izan ere, onartu egiten da HbA_{1c} gaixotasunak konplikazioak izateko arriskurik duen aurreikusteko baliozko neurri subrogatu bat dela.

Duela 15 urte, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ikerlanak^{1,2} agerian utzi zuen HbA_{1c} % 7aren inguruan zorrotz kontrolatzeak konplikazio mikrobaskularrak arriskua murrizten zuela. Emaizta makrobaskularrei dagokienez, metforminarekin emaitza hobeak lortu ziren sulfonilureekin eta intsulinarekin baino. Mugarria izan zen ikerlana, hobekuntza nabarmena eragin zuelako DM2-aren ezagutzan eta kudeaketan. Hala ere, 2007az geroztik, beste interbentzio batzuk erabiltzea orokortzearekin batera –besteak beste, tabakoarekiko mendetasuna gaintzea, hipertentsioaren tratamendua edo estatinak erabiltzea–, argitaratutako hiru saiakera klinikok auzitan jarri dituzte kontrol gluzemiko intentsiboak ustez ekartzen dituen onurak³⁻⁵. Baliteke gluzemia murrizteko tratamendua indartzeak ez eragitea murrizketa nabarmenik arazo kardiobaskularrak, ez behintzat pazienteei sortutako eragozpenak, diabetesaren aurkako botiken arriskuak eta gastu gorakorra berdintzeko beste⁶.

Editorial

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) es una enfermedad crónica con un gran impacto en la morbilidad y mortalidad y en el consumo de recursos sanitarios. Su manejo es complejo y requiere un enfoque individualizado, que incluye la promoción de estilos de vida saludables, la educación sanitaria, el control de las cifras de glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular. Uno de los objetivos principales de su tratamiento es la prevención de complicaciones micro y macrovasculares, ya que la morbi-mortalidad de la diabetes está relacionada fundamentalmente con la enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, la multimorbididad en los pacientes diabéticos es más la norma que la excepción, por lo que su tratamiento implica una evaluación continua de los objetivos y prioridades en la salud, así como de la idoneidad de los tratamientos.

Esta complejidad contrasta con la visión simplista y excesivamente «glucocentrista» que determina la investigación, los requisitos para el registro de fármacos, el manejo clínico y los objetivos en la gestión de la enfermedad. Así, la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) es el parámetro principal que se utiliza para evaluar la eficacia de las intervenciones, la calidad de la atención a personas con diabetes y el registro de los fármacos, basándose en la asunción de que la HbA_{1c} es una medida subrogada válida para predecir el riesgo de complicaciones de la enfermedad.

Hace 15 años, el estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)^{1,2} mostró que un control más estricto de la HbA_{1c} , en torno al 7%, disminuía el riesgo de complicaciones microvasculares. Para los resultados macrovasculares se dieron resultados más favorables con metformina que con sulfonilureas e insulina. Este estudio supuso un hito importante que, sin duda, ha contribuido a una mejora en el conocimiento y en el manejo de la DM 2. Sin embargo, a partir de 2007, en un contexto en el que se ha generalizado el uso de otras intervenciones, como la deshabituación tabáquica, el tratamiento de la hipertensión o el uso de estatinas, la publicación de tres ensayos clínicos ha puesto en duda los supuestos beneficios de un control glucémico intensivo³⁻⁵. Es posible que el margen de mejora para disminuir eventos cardiovasculares al intensificar el tratamiento hipoglucemiante sea demasiado pequeño como para justificar los inconvenientes para los pacientes, los riesgos de los fármacos antidiabéticos y el gasto creciente⁶.

.../...

Gluzemia murrizteko botiken erabilera eta informazioa areagotu ahala, segurtasun-arazo garrantzitsu gehiago hautematen dira; esaterako, rosigitazonak eragindako miokardio infartuak, hausturak eta pioglitazonak eragindako maskuriko minbizia edota GLP-1en agonistek eta DPP-4ren inhibitzaileek eragindako pankreatitisa.

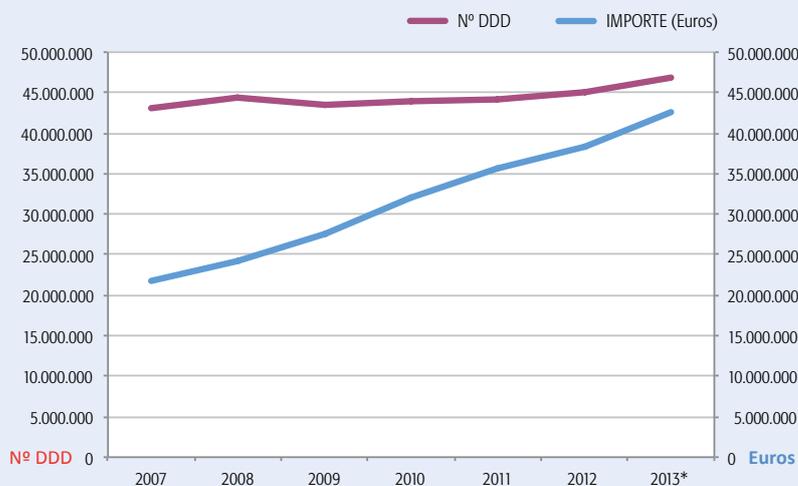
Gurean, bikoiztu egin da diabetesaren aurkako botiken gastua 6 urtean, botika berriak agintzea lehenetsi delako, egiazko abantaila klinikoei erreparatu baino, marketineko estrategia bati helduta (ikus 1. eta 2. irudiak).

A medida que se cuenta con más experiencia de uso y más información sobre los fármacos hipoglucemiantes, afloran problemas de seguridad relevantes, como el infarto de miocardio por rosigitazona, las fracturas y posible cáncer de vejiga por pioglitazona o la posible pancreatitis por agonistas del GLP-1 e inhibidores de la DPP-4.

El gasto en fármacos para la diabetes se ha duplicado en 6 años en nuestro medio, debido a un claro desplazamiento de la prescripción hacia los nuevos fármacos, hecho que responde más a una estrategia de marketing que a ventajas clínicas reales (ver figuras 1 y 2).

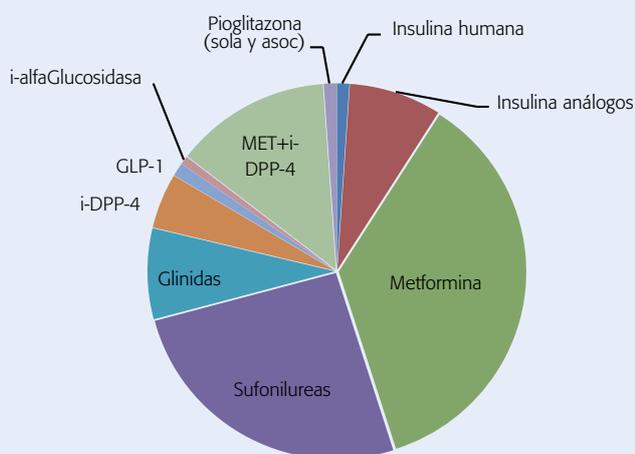
1. irudia. **Gluzemia murrizteko botiken bilakaera EAEn (eguneko dosi definituaren kontsumoa eta zenbatekoa). Eusko Jaurlaritzako Osasun Saileko Farmazia Zuzendaritzak emandako datuak**

Figura 1. Evolución del consumo de fármacos hipoglucemiantes en la CAPV (Consumo en DDD e importe). Datos procedentes de la Dirección de Farmacia del Departamento de Salud del Gobierno Vasco

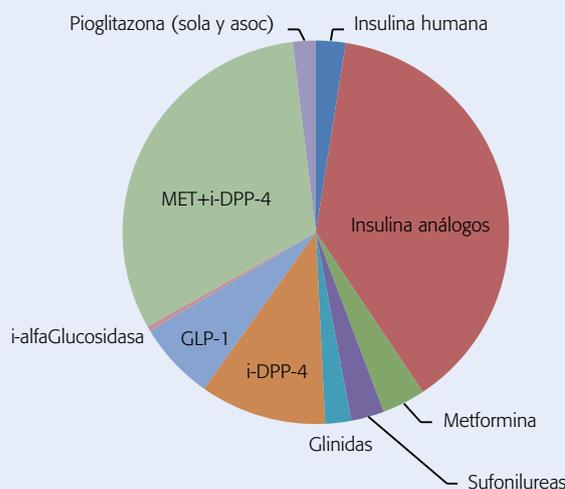


2. irudia. **Diabetesaren aurkako botiken kontsumoa, taldeka, eguneko dosi definitua eta zenbatekoa adierazita**

Figura 2. Consumo de fármacos antidiabéticos por grupos, en DDD y en importe



Eguneko dosi definituen kopuruaren araberako kontsumoa EAEn, 2013an
Consumo en Nº DDD, CAPV, 2013



Zenbatekoaren araberako kontsumoa EAEn, 2013an
Consumo en importe, CAPV, 2013

El objetivo de este INFAC es resumir las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM 2, que se recogen en la «Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 de la CAPV»⁷, que actualiza la guía de 2008 del Ministerio de Sanidad de Consumo⁸.

La actualización de la guía se ha elaborado siguiendo la metodología GRADE⁹. En este INFAC se señala una selección de referencias bibliográficas que han sido claves para la elaboración de las recomendaciones. Las preguntas que trataremos de responder son las siguientes (Tabla 1).

Tabla 1. Preguntas sobre tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2

¿Cuáles son las cifras objetivo de hemoglobina glicosilada en pacientes con DM 2?

¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial del paciente diabético tipo 2 que no alcanza criterios de control glucémico adecuados?

¿Cuál es el tratamiento farmacológico de elección en caso de fracaso de la monoterapia?

¿Cuál es el tratamiento farmacológico de elección en caso de fracaso de la doble terapia?

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los análogos de insulina en comparación con la insulina humana en pacientes con DM 2?

Cuando se inicia el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales? ¿Está justificada la asociación de insulina con análogos del GLP-1?

¿Cuáles son las cifras objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})?

El control glucémico intensivo puede reducir el riesgo de algunas complicaciones microvasculares (como la retinopatía o la albuminuria) y podría reducir ligeramente el riesgo de infarto agudo de miocardio¹⁰, aunque un control demasiado estricto, con cifras objetivo por debajo del 6%, se ha asociado con mayor mortalidad³. El riesgo de hipoglucemia grave es mayor cuanto más intensivo sea el tratamiento. Por ello, es necesario sopesar cuidadosamente los potenciales beneficios y riesgos¹⁰.

En general se sugieren unas cifras objetivo orientativas menores del 7% de HbA_{1c}. No obstante, el objetivo debería estar basado en una evaluación individualizada, teniendo en cuenta el riesgo de complicaciones de la diabetes, riesgo de hipoglucemias, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes⁷.

Se pueden plantear objetivos menos estrictos, entre 7,5%-8%, para los ancianos, pacientes con multimorbilidad o para iniciar la insulinización o la triple terapia⁷.

Se puede considerar un objetivo más estricto de HbA_{1c}, por debajo del 6,5%, en pacientes jóvenes o recién diagnosticados sin comorbilidad⁷.

Es importante implicar a las personas con DM 2 en las decisiones sobre su objetivo de HbA_{1c}.

¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial de pacientes con diabetes que no alcanzan criterios de control glucémico adecuados con dieta y ejercicio?

Si tras un periodo de al menos 3-6 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico, se debe plantear el inicio de tratamiento farmacológico⁷.

Los tratamientos hipoglucemiantes deben prescribirse con un periodo de prueba y supervisar su respuesta, usando como medida de eficacia la HbA_{1c}⁷.

Se recomienda utilizar **metformina** como primera opción de tratamiento oral para pacientes con DM 2 en pacientes obesos y no obesos^{7,11,12}. Aunque, según la ficha técnica, el uso de metformina está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular (FG) menor de 60 ml/min, su uso parece seguro en pacientes con filtrado glomerular entre 30-60 ml/min, aunque entre 30-45 ml/min se recomienda disminuir la dosis¹³.

Las **sulfonilureas** están indicadas cuando metformina no se tolera o está contraindicada^{7,11,12}. Producen aumento de peso. Gliclazida y glibenclámido tienen menor riesgo de hipoglucemia grave y son de toma única diaria, por lo que son una elección adecuada en ancianos o para facilitar el cumplimiento. Glibenclámido tiene un mayor riesgo de hipoglucemia. En insuficiencia renal leve-moderada (FG 45-60 ml/min) se recomienda utilizar preferentemente gliclazida, gliclazida o (ajustando la dosis) glibenclámido; no se recomienda glibenclámido^{7,13}.

Repaglinida puede ser una alternativa a las sulfonilureas en pacientes con comidas irregulares u omitidas, y en insuficiencia renal.

Pioglitazona no es un fármaco de primera elección. Mejora el control glucémico (HbA_{1c}), pero aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca, de fracturas y posiblemente de cáncer de vejiga^{7, 11}. Se puede utilizar en insuficiencia renal.

Los **inhibidores de la DPP-4 (i-DPP-4)** (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina) no son fármacos de primera elección. Mejoran el control glucémico sin producir hipoglucemia y tienen un efecto neutro sobre el peso, pero no se dispone de suficientes datos de morbilidad ni de seguridad a largo plazo^{7,11,12,14}. En los dos ensayos clínicos publicados acerca de los efectos cardiovasculares saxagliptina¹⁵ y alogliptina¹⁶ (no comercializada en España) no disminuyeron la frecuencia de eventos cardiovasculares; saxagliptina aumentó el riesgo de insuficiencia cardíaca¹⁵. El coste de las gliptinas es elevado. Se pueden utilizar en insuficiencia renal (con FG 30-60 ml/min), con ajuste de dosis (no es necesario con la linagliptina).

Los **análogos del GLP-1** (exenatida, liraglutida, lixisenatida) se administran vía subcutánea y no están autorizados para su uso en monoterapia. Mejoran el control glucémico algo más que los inhibidores de la DPP-4 y disminuyen el peso, pero no se dispone de datos sobre morbilidad ni de seguridad a largo plazo^{7,11,12,17}. Su coste es muy elevado.

Hay ensayos clínicos en marcha para clarificar los efectos cardiovasculares de los inhibidores de la DPP-4 y los análogos de la GLP-1. Por otro lado, se está investigando el posible aumento de riesgo de pancreatitis y de cambios celulares precancerosos con estos fármacos¹⁸.

No se recomienda el uso de nateglinida y de inhibidores de la alfa-glucosidasa por su escasa eficacia en reducir la HbA_{1c}.

¿Cuál es el tratamiento en caso de fracaso de la monoterapia?

Cuando el control con metformina sea insuficiente se recomienda añadir una **sulfonilurea** como doble terapia^{7,19,20}.

Repaglinida puede ser una alternativa a las sulfonilureas en pacientes con comidas irregulares u omitidas, y en insuficiencia renal⁷.

Se puede añadir un **inhibidor de la DPP-4 o pioglitazona**, en lugar de una sulfonilurea, si la persona tiene riesgo de padecer hipoglucemia con consecuencias importantes (por ejemplo, personas mayores, pacientes que trabajan en alturas o con maquinaria pesada) o en personas con determinadas circunstancias sociales (viven solos) o cuando la sulfonilurea no se tolera o está contraindicada⁷.

Los inhibidores de la DPP-4 son preferibles a pioglitazona cuando el aumento de peso es problemático. Pioglitazona está contraindicada en personas con insuficiencia cardíaca; tampoco debe usarse en pacientes con alto riesgo de fractura ósea⁷.

En pacientes que están tratados con sulfonilurea en monoterapia y no pueden tomar metformina, se puede añadir un inhibidor de DPP-4 o pioglitazona. Se recomienda mantener el tratamiento con el inhibidor de la DPP-4 o pioglitazona solo si la persona presenta una respuesta metabólica adecuada (al menos 0,5% de disminución de HbA_{1c} en 6 meses)⁷.

En ausencia de datos sobre eficacia y seguridad a largo plazo, y teniendo en cuenta la vía de administración y su coste elevado, el uso de los análogos del GLP-1 en biterapia debería restringirse a pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m² cuando las demás opciones están contraindicadas, no se han tolerado o no han sido eficaces. Se recomienda supervisar la respuesta y mantener el tratamiento con análogos del GLP-1 solo si hay reducción de al menos 1% en la HbA_{1c} y una pérdida de peso de al menos el 3 % del peso inicial en 6 meses⁷.

¿Cuál es el tratamiento en caso de fracaso de la doble terapia?

El tratamiento con un tercer fármaco se debe proponer una vez discutidos los beneficios y riesgos con el paciente, cuando el control de HbA_{1c} está por encima de 7,5%-8% o la cifra objetivo marcada teniendo en cuenta las características del paciente⁷.

El objetivo de HbA_{1c} y la terapia a añadir se debe valorar en el contexto de otras intervenciones sobre factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, estatinas, dieta, ejercicio, etc). Muchas veces, puede ser más razonable insistir en el control de la presión arterial o en las medidas higiénico-dietéticas antes que intensificar la terapia hipoglucemiante⁷.

Es imprescindible comprobar siempre la efectividad del medicamento nuevo añadido y acordar el objetivo de HbA_{1c} para el seguimiento, probablemente menos estricto que en la monoterapia y doble terapia, debido al riesgo de efectos adversos.

No hay datos, basados en resultados de morbimortalidad, para elegir el fármaco más adecuado, por lo que la elección se basa en efecto en variables intermedias, características de los pacientes (edad, tiempo de evolución de la enfermedad, autonomía, aspectos laborales, comorbilidad) y el coste de los tratamientos. Las opciones incluyen⁷:

- Añadir insulina. En personas con marcada hiperglucemia (HbA_{1c} ≥ 9%) se debe iniciar insulina (frente a añadir un tercer fármaco oral o un análogo del GLP-1), salvo que exista una justificación importante (razones laborales, riesgos importantes debidos a la hipoglucemia, ansiedad por la inyección, otros) que desaconseje el uso de insulina⁷. Entre las pautas posibles de insulina (basal, bifásica y bolus), la opción de inicio más recomendable es la insulina basal^{7,19,21}.
- Triple terapia oral. En personas con problemas para la insulinización, es razonable una triple terapia oral con la combinación de iDPP-4 o pioglitazona, metformina y una sulfonilurea^{19,21}. Si se opta por esta terapia se debe evaluar la efectividad y continuar solo si la reducción de HbA_{1c} es de al menos 0,5% en 6 meses⁷. Los problemas para la insulinización pueden minimizarse con una adecuada información.
- Análogos del GLP-1. Se puede utilizar un análogo del GLP-1 como terapia de tercera línea en lugar de insulina en pacientes obesos con IMC ≥ 35 kg/m², o con problemas importantes para la insulinización o por falta de eficacia o intolerancia con otras pautas anteriores. Se recomienda continuar con el tratamiento con análogos del GLP-1 solo si hay reducción de al menos 1% en HbA_{1c} y una pérdida de peso de al menos el 3% del peso inicial en 6 meses⁷.

En personas con HbA_{1c} entre 8% y 9%, sin problemas para la insulinización y con IMC < 35 kg/m², la insulina se considera la opción preferente. No obstante, la elección entre insulinización y triple terapia oral debe considerarse individualmente, sopesando las ventajas e inconvenientes de las distintas opciones. Las ventajas de la insulinización son: mayor experiencia de uso, menor incertidumbre sobre la eficacia y seguridad a largo plazo y la posibilidad de intensificar el tratamiento en función de la evolución de la enfermedad. Entre las desventajas, destacan la interferencia en la vida del paciente, el aumento de peso y la hipoglucemia⁷.

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los análogos de insulina en comparación con la insulina humana en pacientes con DM 2?

No se recomienda el uso generalizado de los análogos de insulina basal (glargina y detemir). Presentan como ventaja un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas, pero el coste es aproximadamente el doble^{7,22,23}.

La insulina NPH en una única dosis nocturna o en dos dosis (manteniendo en ambos casos el tratamiento con metformina) es la pauta de elección, debido a su menor coste^{7,22,23}.

Se recomienda utilizar un análogo de acción larga en lugar de insulina NPH si el paciente presenta hipoglucemias nocturnas, necesita asistencia (cuidador, sistema sanitario) para pincharse y el análogo reduciría la frecuencia de dosis a un pinchazo^{7,22,23}. Aunque detemir y glargina presentan una eficacia similar, glargina habitualmente se utiliza en una única dosis diaria.

En pacientes con DM 2 que precisan insulinización intensiva, no se recomienda el uso de análogos de acción rápida, ya que no presentan ventajas frente a las insulinas humanas^{7,22,23}. En pacientes con DM 2 que precisan mezclas de insulina, se recomienda utilizar insulina humana^{7,24}.

Cuando se inicia el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales? ¿Está justificada la asociación de insulina con un análogo del GLP-1?

Cuando se inicia un tratamiento con insulina se recomienda continuar el tratamiento con metformina²⁵.

Se puede continuar con una sulfonilurea inicialmente, supervisando la aparición de hipoglucemia; si hay riesgo de hipoglucemia, se recomienda disminuir la dosis o suspender el tratamiento. No se recomienda la asociación de sulfonilurea con insulina en bolus⁷.

En general no se recomienda la combinación de insulina con pioglitazona, por los efectos adversos de este fármaco²⁶.

No se recomienda mantener la asociación de iDPP-4 y de análogos del GLP-1 con insulina, debido a la incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo y por su alto coste^{7,19,27}.

Tabla 2. **Fármacos antidiabéticos**

	Principio activo	Nombre comercial	Dosis habitual, mg/día (tomas diarias)	Observaciones
Biguanidas	Metformina	Dianben®: - 850 mg comp y sobres - 1 g sobres (no financiable) Metformina EFG: - 850 mg y 1g comprimidos	850-2.550 mg (1 a 3 tomas)	Efectos gastrointestinales: administrar con alimentos y titulación lenta de dosis. No provoca hipoglucemia ni aumento de peso. Acidosis láctica: muy improbable en población general diabética. Precaución en IR y otras situaciones de hipoxemia ¹ .
Sulfonilureas	Glibenclamida	Daonil®, Euglucon®, Norglicem®, Glucolon® 5 mg	2,5-15 mg (1 a 3 tomas)	Hipoglucemia, aumento de peso y trastornos gastrointestinales. Glibenclamida: riesgo de hipoglucemia más elevado. Insuficiencia hepática: evitar o utilizar dosis más bajas. Insuficiencia renal: si FG 45-60 ml/min: usar preferentemente gliclazida, gliquidona o (ajustando la dosis) glipizida; no utilizar glibenclamida.
	Gliclazida	Diamicon® 30 mg Gliclazida EFG® 30 mg	30-120 mg (una toma)	
	Glipentida o glisentida	Staticum® 5 mg	2,5-20 mg (1 a 2 tomas)	
	Glipizida	Minodiab® 5 mg	2,5-20 mg (1 a 2 tomas)	
	Gliquidona	Glurenor® 30 mg ²	15-120 mg (1 a 3 tomas)	
	Glimepirida	Amaryl® 2 y 4 mg Glimepirida EFG® 2 y 4 mg Roname® 2 y 4 mg	1-4 mg (una toma)	
Secretagogos de acción rápida (glinidas)	Repaglinida	Novonorm® 0,5, 1 y 2 mg Prandin® 0,5, 1 y 2 mg Repaglinida EFG® 0,5, 1, 2 mg	1,5-6 mg (3 tomas)	Aumento de peso e hipoglucemias. Permiten flexibilidad en las comidas. Nateglinida: eficacia limitada en disminuir HbA _{1c} . Nateglinida: visado de inspección.
	Nateglinida	Starlix® 60, 120 y 180 mg	180-360 mg (3 tomas)	
Inhibidores -glucosidasas	Acarbosa	Glucobay® 50 y 100 mg Glumida® 50 y 100 mg Acarbosa EFG® 50 y 100 mg	150-300 mg (3 tomas)	Efectos gastrointestinales frecuentes. Eficacia limitada en disminuir HbA _{1c} .
	Miglitol	Diastabol® 50 y 100 mg Plumarol® 50 y 100 mg	150-300 mg (3 tomas)	
Glitazonas	Pioglitazona	Actos® 15 y 30 mg Glustin® 15 y 30 mg Pioglitazona EFG 15 y 30 mg	15-45 mg (una toma)	Contraindicado en insuficiencia cardiaca. Bajo riesgo de hipoglucemia. Aumento de peso. Aumento de fracturas en mujeres. Posible aumento de riesgo de cáncer de vejiga. Visado de inspección.
Inhibidores DPP-4 (gliptinas)	Sitagliptina	Januvia® 25, 50 y 100 mg Ristaben® 25, 50 y 100 mg Tesavel® 25, 50 y 100 mg Xelevia® 25, 50 y 100 mg	100 mg (una toma)	Bajo riesgo de hipoglucemias. Mayor riesgo de infecciones. Efecto neutro sobre el peso. Reducción de dosis en insuficiencia renal (excepto linagliptina). Reacciones dermatológicas (de hipersensibilidad) graves. Aumento del riesgo de pancreatitis. Mayor riesgo de infecciones. Las fichas técnicas advierten de la escasez de datos en pacientes mayores de 75 años.
	Vildagliptina	Galvus® 50 mg Jalra® 50 mg Xiliarx® 50 mg	50-100 mg (1-2 tomas)	
	Saxagliptina	Onglyza® 2,5 y 5 mg	5 mg (una toma)	
	Linagliptina	▼ Trajenta® 5 mg	5 mg (una toma)	

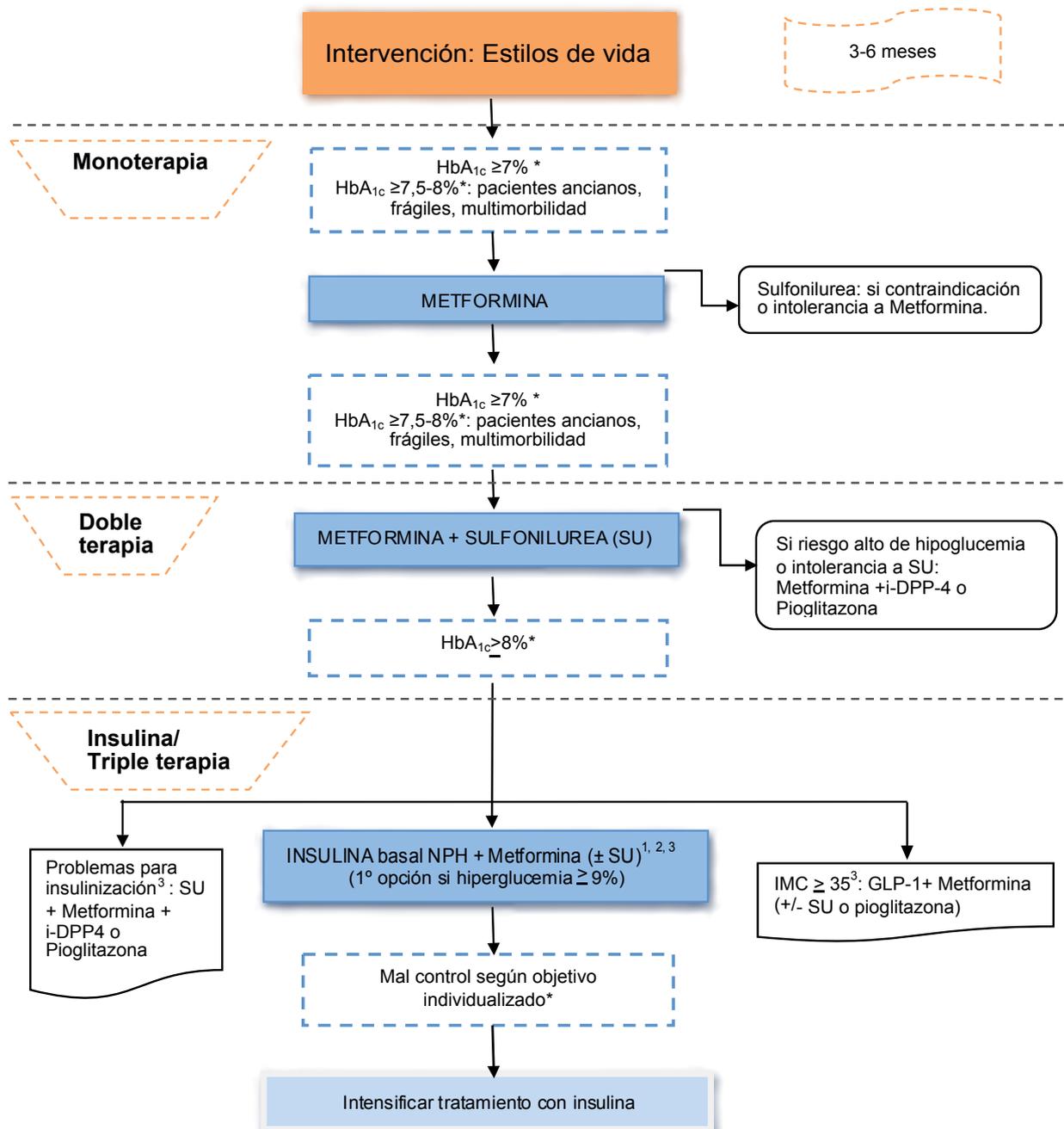
.../...

	Principio activo	Nombre comercial	Dosis habitual, mg/día (tomas diarias)	Observaciones
Análogos de GLP-1	Exenatida diaria	Byetta® 5 mcg/dosis y 10 mcg/dosis, pluma precargada (60 dosis)	Inicial: 5 mcg/12 h Mantenimiento: 10 mcg/12 h (2 administraciones diarias)	Administración vía SC. Bajo riesgo de hipoglucemias. Reducción de peso. Alteraciones gastrointestinales y náuseas muy frecuentes. Aumento del riesgo de pancreatitis. Las fichas técnicas advierten de la escasez de datos en personas mayores de 75 años. Exenatida diaria y lixisenatida pueden usarse con insulina; exenatida semanal y liraglutida, no. Requieren visado de inspección.
	Exenatida semanal	Bydureon® 2 mg susp iny	2 mg/semana (1 administración semanal)	
	Liraglutida	Victoza® 6 mg/ml, plumas precargadas (3 ml)	Inicial: 0,6 mg/24 h Mantenimiento: 1,2 mg/24 h	
	Lixisenatida	▼ Lyxumia® pluma precargada 10 mcg/dosis y 20 mcg/dosis	Inicial: 10 mcg/24 h Mantenimiento: 20 mcg/24 h	
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa SGLT2 (gliflozinas)	Dapagliflozina	▼ Forxiga® 10 mg	10 mg/24 h (1 toma diaria)	Reducen HbA _{1c} en torno a un 0,5-0,7%. Bajo riesgo de hipoglucemias. Reducción de peso. Monitorizar función renal. No se recomienda en insuficiencia renal moderada-grave. Infecciones del tracto urinario, infecciones genitales y síntomas relacionados con la depleción de volumen. No se recomienda el inicio de tratamiento en mayores de 75 años por la escasez de datos en esta población. Visado de inspección.
Biguanidas + Glitazonas	Metformina/ Pioglitazona	Competact® 850/15 mg Glubrava® 850/15 mg	1 comp/12 h	Visado inspección.
Glitazonas + sulfonilureas	Pioglitazona/ Glimepirida	Tandemact® 30/2 y 30/4 mg	1 comp/24 h	Visado inspección.
Biguanidas + Gliptinas	Metformina/ Sitagliptina	Efficib® 1000/50 mg Janumet® 1000/50 mg Ristfor® 1000/50 mg Velmetia® 1000/50 mg	1 comprimido/12 h	
	Metformina/ Vildagliptina	Eucreas® 1000/50 y 850/50 mg Icandra® 1000/50, 850/50 mg Zomarist® 1000/50, 850/50 mg		
	Metformina/ Saxagliptina	Komboglyze 1000/2,5 mg, 850/2,5 mg		
	Metformina/ Linagliptina	Jentaduetto 1000/2,5 mg, 850/2,5 mg		

¹ Según ficha técnica, contraindicado si FG < 60 ml/min, pero según bibliografía, su uso parece seguro en FG 30-60 ml/min, con ajuste de dosis entre 30- 45 ml/min.

² Glurenor® se encuentra en suspensión de comercialización. Está prevista la próxima comercialización de Gliquidona EFG.

Algoritmo de tratamiento



Notas:

* Las cifras de HbA_{1c} son orientativas. El objetivo debe individualizarse en función del tiempo de evolución de la enfermedad, comorbilidad, esperanza de vida, preferencias de los pacientes.

1 Si hipoglucemias nocturnas, insulina análoga lenta (glargina o detemir).

2 Revisar la necesidad de continuar con sulfonilureas o de disminuir su dosis por el riesgo de hipoglucemias.

3 Si marcada hiperglucemia (HbA_{1c} ≥ 9%): candidato a insulización.

SU: Sulfonilurea, i-DPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, GLP-1: análogos del «glucagon like peptide-1».

AGRADECIMIENTOS: Agradecemos a los miembros del Grupo Elaborador de la Guía sobre Diabetes tipo 2 por proporcionarnos todo el contenido de la guía, antes de su publicación: Itziar Villa, Patxi Ezkurra, Ina Idarreta, Mikel Moreno, Laura Balagué, Itziar Etxeandia, Pablo Daza y Arritxu Etxeberria. A Rafael Rotaeche, por la coordinación del proyecto de actualización de guías del área cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65. Epub 1998/09/22.
2. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Epub 1998/09/22.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2545-59. Epub 2008/06/10.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2560-72. Epub 2008/06/10.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;360(2):129-39. Epub 2008/12/19.
6. Montori VM. Helping patients make sense of the risks of taking GLP-1 agonists. *BMJ*. 2013;346:f3692. Epub 2013/06/12.
7. Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, editor. Vitoria-Gasteiz, 2014.
8. Grupo de trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA, No 2006/08.
9. Alonso-Coello P, Rigau D, Sola I, Martínez García L. [Formulating health care recommendations: the GRADE system]. *Medicina clínica*. 2013;140(8):366-73. Epub 2012/12/19. La formulacion de recomendaciones en salud: el sistema GRADE.
10. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD008143. Epub 2011/06/17.
11. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of internal medicine*. 2011;154(9):602-13. Epub 2011/03/16.
12. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2011.
13. Gomez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Gorriñ JL, Menéndez E. [Treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease]. *Medicina clínica*. 2014;142(2):85 e1- e10. Epub 2013/11/26.
14. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(2):112-20. Epub 2012/08/29.
15. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2013;369(14):1317-26. Epub 2013/09/03.
16. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(14):1327-35. Epub 2013/09/03.
17. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):CD006423. Epub 2011/10/07.
18. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA internal medicine*. 2013;1-6. Epub 2013/02/27.
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1d).
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1a).
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1b).
22. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2009;180(4):385-97.
23. Lau ANC, Tang T, Halapy H, Thorpe K, Yu CHY. Initiating insulin in patients with type 2 diabetes. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(7):767-76.
24. Qayyum R, Greene L. AHRQ's comparative effectiveness research on premixed insulin analogues for adults with type 2 diabetes: understanding and applying the systematic review findings. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2011;17(3 Suppl):S3-19.
25. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012;344:e1771. Epub 2012/04/21.
26. Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2009;4(7):e6112. Epub 2009/07/02.
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Combination use of insulin and incretins in type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1c).

Fecha de revisión bibliográfica: septiembre 2013

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Idoia Camarón, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloqui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X