

# REVISIÓN DE LOS arGLP-1 A LA LUZ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CARDIOVASCULARES

## SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ MECANISMO DE ACCIÓN Y EFICACIA HIPOGLUCEMIANTE
- ▶ ENSAYOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR
- ▶ EFECTOS ADVERSOS
- ▶ ¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS?
- ▶ LUGAR EN TERAPÉUTICA

## INTRODUCCIÓN

En el boletín [INFAC anterior \(Vol. 28 \(4\)\)](#) se realizó una revisión de los iSGLT-2 (gliflozinas) y sus beneficios a nivel cardiovascular. Al igual que éstos, dentro de los antidiabéticos no insulínicos que no solo han mostrado seguridad cardiovascular, sino que además disminuyen el riesgo de eventos, se encuentran algunos principios activos del grupo de los agonistas del receptor del Glucagon-Like-Peptide-1 (arGLP-1). El objetivo de este boletín es realizar una revisión de los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular de los arGLP-1 y valorar cómo afectan sus resultados al lugar en terapéutica de este grupo en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

## MECANISMO DE ACCIÓN Y EFICACIA HIPOGLUCEMIANTE

El mecanismo de acción de los arGLP-1 se basa en las acciones glucorreguladoras de las «incretinas», un grupo de hormonas endógenas secretadas tras la ingesta por las células del intestino delgado, que actúan sobre las células beta del páncreas, estimulando la secreción de insulina. Son responsables del 50-70% de la secreción posprandial de insulina, y entre las más representativas está el GLP-1. Las incretinas son degradadas rápidamente (en 1-2 minutos) por la enzima Dipeptidil Peptidasa-4 (DPP-4), por lo que para el desarrollo de fármacos con el efecto incretina se han seguido dos vías: inhibir la enzima que las degrada (la DPP-4), o buscar análogos del GLP-1 que no sean metabolizados por dicha enzima. Con ambos grupos de medicamentos se produce un incremento en la secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas y una disminución de la secreción de glucagón, de forma glucosa dependiente. Además, los arGLP-1 retrasan el vaciado gástrico (lo que disminuye la velocidad a la que la glucosa derivada de la ingestión de comidas aparece en la circulación) y reducen la ingesta de alimentos debido a una disminución del apetito y un aumento de la saciedad<sup>1</sup>.

En la actualidad se encuentran comercializados distintos arGLP-1, que se diferencian entre sí principalmente en la estructura (lixisenatida y exenatida son derivados de la exendina-4, mientras que el resto son análogos del GLP-1 humano) y en la duración de acción: exenatida diaria y lixisenatida son arGLP-1 de acción corta mientras que exenatida semanal, liraglutida, ▼semaglutida y dulaglutida son de acción larga. Se administran por vía subcutánea (sc)<sup>2,3</sup>.

Próximamente se comercializará la primera forma oral de un arGLP-1, la semaglutida oral, formulada con un excipiente (salcaprozato de sodio) que facilita su absorción, al impedir la acción proteolítica de las enzimas del aparato digestivo<sup>4</sup>.

En la tabla 1 se recoge información sobre los arGLP-1 disponibles actualmente. Para su financiación requieren de visado de inspección, y su uso queda restringido a la terapia combinada, en pacientes con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Los arGLP-1 tienen una eficacia hipoglucemiante alta; reducen la HbA1c en torno al 1-1,5%, con variaciones entre ellos. El efecto hipoglucemiante es mayor para los arGLP-1 de larga duración y dentro de éstos, semaglutida semanal reduce la HbA1c más que dulaglutida y exenatida semanal<sup>1,2,5</sup>. Las formulaciones de acción corta exenatida y lixisenatida tienen mayor efecto sobre el retraso del vaciado gástrico y sobre la hiperglucemia posprandial y un menor efecto sobre la glucosa en ayunas<sup>2</sup>. Todos los arGLP-1 disminuyen el peso (descenso entre 0,7 kg con lixisenatida y 4,3 kg con semaglutida 1 mg por vía sc en los ensayos clínicos cardiovasculares). Presentan bajo riesgo de hipoglucemias, que se incrementa si se asocian con otros fármacos que las producen (insulina, sulfonilureas, glinidas). También producen una pequeña disminución de la presión arterial sistólica (1-2,6 mmHg) y aumento de la frecuencia cardiaca (0,5-3 lpm)<sup>1,2,6-11</sup>.

## ENSAYOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR<sup>6-11</sup>

Como se comentaba en el boletín anterior, desde 2008 las agencias reguladoras han venido exigiendo a los laboratorios que demuestren que los nuevos antidiabéticos no aumentan el riesgo cardiovascular (RCV) de modo inaceptable frente a placebo. Así, en los últimos años se han ido publicando los ensayos clínicos aleatorizados de seguridad cardiovascular (ECA-CV) con los distintos arGLP-1<sup>6-11</sup>, cuyas principales características se recogen en la tabla 2. Al igual que ocurre con los iSGLT-2, estos ensayos presentan limitaciones que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar sus resultados y extrapolarlos a la población general de pacientes con DM2: escasa representación de pacientes de bajo RCV, duración corta, criterios de adjudicación de las muertes de causa incierta, ... (ver [INFAC Vol 28\(4\)](#)). Además, en todos los ECA-CV quedaba a criterio de los investigadores el ajuste de la medicación concomitante, como otros hipoglucemiantes, antihipertensivos, etc.

## EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Los ECA-CV incluyen pacientes con DM2 con una media de más de 10 años de evolución, una HbA1c basal entre 7,7% y 8,7%, y de muy alto RCV: en su mayor parte (70-85%) son pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o enfermedad renal crónica (ERC) (estadio  $\geq 3$ ) y el resto son pacientes mayores de 60 años con factores de RCV. Como excepción, en el ensayo REWIND (dulaglutida)<sup>10</sup> hay una mayoría de pacientes de alto RCV en prevención primaria (solo el 31,4% tiene ECV establecida). La población del ensayo ELIXA (lixisenatida)<sup>6</sup> también es diferente, ya que los pacientes incluidos habían sufrido un síndrome coronario agudo en los 180 días previos. En todos los ECA-CV, la mayoría de los pacientes están en tratamiento con metformina (66-81%) y también hay un alto uso de insulina y sulfonilureas.

La variable de resultado principal es la variable combinada del primer evento cardiovascular mayor (MACE), compuesta por muerte cardiovascular o infarto agudo de miocardio no fatal (IAM) o ictus no fatal (excepto en el ensayo ELIXA<sup>6</sup> con lixisenatida, que utiliza una variable MACE "expandida"). El tiempo de seguimiento fue variable, desde una mediana de seguimiento de 1,3 años en el ensayo PIONEER-6 con semaglutida oral<sup>11</sup> hasta 5,4 años en el REWIND<sup>10</sup> con dulaglutida.

Para todos los arGLP-1 se alcanza el resultado de no inferioridad vs placebo en cuanto a la variable MACE, por lo que se demuestra la seguridad cardiovascular. Además, hay varios ensayos en los que se da una disminución de eventos, mostrando efectos beneficiosos a nivel cardiovascular. Así, la variable MACE disminuye de manera significativa en los ensayos LEADER (liraglutida)<sup>7</sup> y REWIND (dulaglutida)<sup>10</sup>, siendo éstos junto con el de exenatida semanal (EXSCEL)<sup>9</sup> los únicos en los que el análisis de superioridad estaba contemplado. No obstante, su efecto es relativamente modesto, con reducciones de eventos de un 12-13% (ver tabla 2). Con semaglutida subcutánea, el ensayo SUSTAIN-6<sup>8</sup> mostró una disminución de eventos MACE, pero no estaba diseñado para demostrar superioridad en la variable principal, por lo que la evidencia es menos robusta.

Para el resto de variables cardiovasculares se observan efectos beneficiosos en varios ensayos (pero no en todos) en la disminución del riesgo de mortalidad CV, ictus y mortalidad total. La disminución de MACE en el caso de liraglutida se debió principalmente a una reducción de la muerte cardiovascular y en el caso de dulaglutida a una reducción del ictus no fatal. En cuanto al riesgo de IAM (fatal o no fatal) si bien se observó beneficio en el ensayo HARMONY<sup>12</sup> realizado con albiglutida (análogo actualmente no comercializado), este beneficio no se vio en el resto de ECA-CV. En cualquier caso, se trata de variables secundarias, de carácter exploratorio. En la mayoría de los ensayos, las dosis utilizadas estaban en el límite superior del rango de dosis autorizado. No está claro si el efecto observado es dosis-dependiente<sup>13</sup>.

## HOSPITALIZACIÓN POR INSUFICIENCIA CARDIACA

La hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC) fue una variable secundaria en todos los ensayos, que en algún caso incluía además las visitas a urgencias por IC. Al contrario de lo que ocurre con los i-SGLT2, con ningún arGLP-1 se ha observado beneficio en el riesgo de hospitalización por IC en los ensayos de seguridad cardiovascular.

## EFFECTOS RENALES Y OTROS EFFECTOS MICROVASCULARES

El efecto sobre variables renales no se midió en todos los ensayos como variable preespecificada. En los ECA-CV que miden este efecto<sup>7,8,10</sup> la variable utilizada es una combinada de distintos resultados incluyendo desarrollo de macroalbuminuria, duplicación de creatinina sérica o disminución sostenida  $\geq 30\%$  del filtrado glomerular estimado (FGe) y variables más "duras" como enfermedad renal terminal o muerte por causa renal.

Se observa una reducción estadísticamente significativa de la variable combinada con liraglutida, semaglutida y dulaglutida (ver tabla 2). Sin embargo, dicha reducción se debe principalmente a la disminución del desarrollo de macroalbuminuria<sup>8,14,15</sup>. Al tratarse de variables secundarias, se requieren estudios específicos para evaluar los beneficios de los arGLP-1 a nivel renal.

Por otro lado, con semaglutida se observa un aumento de la retinopatía (ver apartado de efectos adversos)<sup>8,11</sup>.

## METAANÁLISIS

En el último año se han publicado varios metaanálisis (MA)<sup>16-20</sup> que incluyen, además de los 6 ECA-CV recogidos en la tabla 2, el realizado con albiglutida<sup>12</sup>.

Los resultados de estos MA son bastante coincidentes y sugieren que los arGLP-1 como grupo disminuyen los MACE alrededor de un 11-13%, con un NNT de 73-75 en una mediana de seguimiento estimada de 3,2 años, y la mortalidad total en un 11-12% con un NNT de 113-118<sup>17,19</sup>. No obstante, se observa en casi todos los MA heterogeneidad moderada, lo que disminuye la confianza en los resultados. También se muestra de manera consistente en todos ellos una disminución de la mortalidad cardiovascular y del riesgo de ictus fatal o no fatal, así como la falta de beneficios en la disminución del IAM.

En cuanto al riesgo de hospitalización por IC, los datos muestran beneficios en algunos MA, pero hay que tener en cuenta que la variable no se mide siempre de la misma manera y en ninguno de los ECA-CV individuales se observó una disminución significativa del riesgo de hospitalización por IC. En cualquier caso, el posible beneficio sería de menor magnitud que el obtenido por las gliflozinas (ver INFAC Vol 28(4)).

Varios MA hacen análisis por subgrupos (sexo, edad mayor o menor de 65 años, IMC mayor o menor de 30 kg/m<sup>2</sup>) sin que se observen diferencias en los resultados de MACE<sup>16,17</sup>.

Aunque no se ve interacción significativa entre los subgrupos de pacientes con o sin ECV establecida, señalando un posible efecto beneficioso también en la población de prevención primaria, los resultados solo son estadísticamente significativos en los pacientes de prevención secundaria y la magnitud del beneficio observada es mayor en prevención secundaria (14% de reducción vs 6% en prevención primaria)<sup>16-18</sup>. Como se ha comentado anteriormente, el número de pacientes sin ECV establecida incluidos en los ECA es todavía pequeño, por lo que no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre si se pueden extrapolar a esta población los beneficios observados en pacientes en prevención secundaria<sup>16</sup>. Asimismo, es probable que, al ser población de menor riesgo, la reducción absoluta del riesgo sea menor y el tratamiento menos coste-efectivo<sup>17</sup>.

En cuanto a la función renal, no hubo diferencias significativas en el efecto de los arGLP-1 entre los pacientes con FGe mayor o menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, aunque las diferencias frente a placebo solo alcanzaron significación estadística en los pacientes con la función renal preservada<sup>16,17</sup>.

Dos de los MA citados<sup>17,18</sup> hacen el análisis de los resultados renales, observándose una disminución significativa de la variable combinada [HR 0,83 (0,78-0,89)]; sin embargo, este beneficio se produce a expensas de la disminución del desarrollo de macroalbuminuria. Así, para la variable de empeoramiento de la función renal las diferencias no son significativas [HR 0,87 (0,73-1,03)]<sup>17</sup>.

También se hacen diversos análisis en función del arGLP-1 utilizado. En un MA<sup>16</sup> se observa disminución significativa de MACE sólo en los ECA con arGLP-1 de larga duración y en dos MA se observan beneficios sólo en el subgrupo de los análogos humanos, pero no en el de los derivados de la exendina-4<sup>16,17</sup>.

En este sentido, hay que tener en cuenta que los MA incluyen ensayos con fármacos arGLP-1 que comparten mecanismo de acción, pero que tienen distintas características (estructura, farmacocinética, potencia hipoglucemiante) y los ECA difieren entre sí en el diseño y la población incluida; por tanto, los MA no permiten hacer comparaciones ni investigar diferencias entre los distintos arGLP-1 en sus efectos CV. Para ello, serían necesarios ensayos comparativos directos ("head to head")<sup>19,21</sup>.

## CONCLUSIONES PARCIALES:

Los estudios de seguridad cardiovascular muestran que todos los arGLP-1 son seguros desde el punto de vista cardiovascular. Además, liraglutida y dulaglutida, añadidos a otros hipoglucemiantes (principalmente metformina) han demostrado efectos beneficiosos a la hora de disminuir eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 de muy alto riesgo cardiovascular, incluyendo pacientes con ERC. La evidencia respecto a los beneficios CV de semaglutida no es concluyente. El beneficio de los arGLP-1 es más claro en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

## EFECTOS ADVERSOS

Aunque algunos arGLP-1 ya llevan tiempo comercializados, su consumo en la práctica clínica es limitado (4% de DDD de antidiabéticos no insulínicos en 2019 en Euskadi) y no se conoce bien la seguridad a largo plazo<sup>2</sup>.

Los abandonos debidos a efectos adversos de los arGLP1 (principalmente gastrointestinales) son relativamente frecuentes; en la mayoría de los ECA detallados anteriormente se dieron en alrededor de un 10% en la rama del arGLP-1 vs un 6% en la rama placebo, siendo las diferencias estadísticamente significativas<sup>6-11</sup>.

**Gastrointestinales:** Los más comunes son: náuseas (26-51%), vómitos (10-14%) y diarrea (8-17%)<sup>1</sup>. En general remiten con la duración de tratamiento y se pueden reducir titulado la dosis. Al disminuir el tránsito gastrointestinal deben utilizarse con precaución en caso de gastroparesia<sup>2,4</sup>.

**Pancreatitis y cáncer de páncreas:** Se han notificado casos de pancreatitis aguda con el uso de arGLP-1<sup>22</sup> y por ello las fichas técnicas advierten de este riesgo<sup>4</sup>; sin embargo, en los ensayos clínicos este efecto adverso ha sido poco frecuente (<1%)<sup>6-11</sup>. En general, en los MA que lo han analizado no se han visto diferencias con placebo en la incidencia de pancreatitis y cáncer pancreático<sup>17,18,23</sup>. No obstante, se debe interrumpir el tratamiento ante la sospecha de pancreatitis, así como extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis<sup>4</sup>.

**Colelitiasis:** En el ensayo LEADER<sup>7</sup> se observaron más episodios de colelitiasis en la rama de liraglutida. Un estudio observacional<sup>24</sup> y un MA posterior<sup>23</sup> han asociado el uso de los arGLP-1 con un aumento de la colelitiasis. Se recomienda vigilar la aparición de este tipo de complicaciones.

**Inmunogenicidad:** De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos tras el tratamiento con los arGLP-1. En general, la proporción de pacientes que desarrolla anticuerpos es baja, los niveles de anticuerpos disminuyen a lo largo del tiempo y, salvo en una proporción muy baja de pacientes, no afectan a la capacidad hipoglucemiante del fármaco<sup>4</sup>. Es posible que exenatida y lixisenatida (con menor similitud con el GLP-1 humano) los produzcan en mayor medida<sup>3,16</sup> y con ellos se ha visto asociación entre el desarrollo de anticuerpos y la mayor incidencia de reacciones locales<sup>4</sup>.

**Reacciones en el lugar de inyección:** Son relativamente frecuentes y por lo general leves. Son más frecuentes con los derivados de la exendina-4 y especialmente con exenatida semanal. Con esta última se han notificado casos de abscesos y celulitis<sup>4</sup>. Se recomienda rotar el sitio de inyección para minimizar las reacciones.

**Retinopatía:** En el estudio SUSTAIN-6<sup>8</sup> con semaglutida sc, se observó un incremento significativo del riesgo de complicaciones de la retinopatía diabética (3% con semaglutida vs 1,8% con placebo; [HR 1,76 (1,11-2,78)]). Se identificó como grupo específico de riesgo a los pacientes con retinopatía previa y tratados con insulina. Inicialmente en el análisis de los casos se asoció la retinopatía con bajadas marcadas de HbA1c; sin embargo, posteriormente se observó que semaglutida sc se asocia con retinopatía en pacientes con reducciones pequeñas de la HbA1c, y con ambas dosis, por lo que no se puede descartar un efecto deletéreo de semaglutida en la retina independiente de su efecto sobre los niveles de glucosa. Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, este efecto adverso también se observó en el estudio PIONEER-6<sup>11</sup> con semaglutida oral, a pesar de que la retinopatía previa se consideró criterio de exclusión. Está en marcha un ensayo clínico con semaglutida sc para investigar el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética a largo plazo<sup>4,5,11</sup>.

**Otros:** Se ha descrito el desarrollo de tumores de células C de tiroides en modelos de ratones con algunos arGLP-1, pero se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En EEUU, hasta conocer más datos, algunos arGLP-1 (liraglutida, exenatida semanal y semaglutida) no se recomiendan en pacientes con historia personal o familiar de cáncer tiroideo medular o neoplasia endocrina múltiple 2A o 2B<sup>2</sup>.

## ¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA?

En los últimos años, las evidencias derivadas de los ECA con resultados cardiovasculares de los distintos antidiabéticos se han ido incorporando a las guías de práctica clínica (GPC), no solo a las específicas de DM2, sino también a las guías de Cardiología (prevención cardiovascular).

En las guías de DM2, en general, la tendencia actual es a incorporar los condicionantes clínicos (ECV establecida, ERC, ICC, obesidad...) como factores principales a la hora de seleccionar el segundo antidiabético, ya que metformina continúa siendo de primera elección en todas ellas. Así, tanto los iSGLT-2 como los arGLP1 aparecen como primera opción en caso de ECV aterosclerótica establecida u obesidad y los iSGLT-2 si existe insuficiencia cardíaca. En el caso de ERC se tiende a dar preferencia a los iSGLT-2 y, si éstos no se pueden utilizar debido al filtrado glomerular, se antepondría el uso de los arGLP-1<sup>21, 25-27</sup>.

Existe cierta discrepancia a la hora de considerar si en pacientes con los condicionantes anteriores el uso de estos antidiabéticos debe ser independiente del control glucémico o si deben utilizarse tras el tratamiento en monoterapia con metformina cuando el objetivo glucémico no se ha alcanzado. Así, en el último algoritmo de la redGDPS<sup>28</sup> el condicionante clínico prevalece sobre los valores de HbA1c y también otras GPC<sup>25, 26, 29</sup> recomiendan "considerar" añadir estos fármacos independientemente del objetivo de HbA1c, mientras que la semFyC<sup>30</sup> recomienda añadirlos a metformina si con ésta no se alcanza el objetivo de control glucémico.

Sin embargo, en la mayoría de los ECA-CV la HbA1c basal era superior al 8% y siempre >7%, por lo que en este punto la evidencia no es concluyente.

En las guías de prevención cardiovascular también se han reflejado estos beneficios cardiovasculares observados con los arGLP-1 y los iSGLT-2. Las guías de la European Society of Cardiology<sup>31</sup> y del American College of Cardiology<sup>32</sup> los recomiendan en pacientes con DM2 y ECV establecida o de muy alto RCV (lesión en órgano diana o múltiples FRCV) independientemente del nivel glucémico o del tratamiento previo con metformina, si bien, como se ha señalado anteriormente, la mayoría de pacientes en los ECA-CV estaban tratados con metformina.

Algunas GPC<sup>25,27,31</sup> también recomiendan que en los pacientes con ECV establecida o ERC, en caso de no alcanzar el objetivo glucémico con metformina, se utilice la triple terapia con ambas clases de fármacos (arGLP-1 e iSGLT-2) de forma combinada; sin embargo, no hay ningún ECA que haya estudiado los efectos cardiovasculares de su uso conjunto.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los arGLP-1 no se consideran fármacos de primera elección para la mayoría de pacientes con DM2. Sin olvidar las preferencias del paciente, a la hora de establecer la relación beneficio-riesgo hay que tener en cuenta diversos aspectos además de los beneficios cardiovasculares: eficacia hipoglucemiante y efecto sobre el peso; frecuencia de efectos adversos gastrointestinales y ausencia de datos de seguridad a largo plazo; vía de administración subcutánea y pauta semanal para algunos de ellos; posibilidad de utilización en ERC con FGe de hasta 15 ml/min para liraglutida, semaglutida y dulaglutida; por último, su elevado coste (2 a 3 veces más que las gliflozinas) y las restricciones para su financiación actuales. No se deben usar en combinación con los iDPP-4 (gliptinas).

Los resultados de los ECA-CV apoyan el uso de liraglutida y dulaglutida (evidencia no concluyente para semaglutida subcutánea) en pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida y en menor medida en pacientes de alto RCV (múltiples factores de riesgo) o con enfermedad renal crónica, especialmente en combinación con metformina y si la HbA1c>7%.

En pacientes con obesidad y mal control glucémico podría considerarse añadir un arGLP-1 al tratamiento con metformina con el objetivo de reducir el peso.

Como se recogía en el boletín anterior, los iSGLT-2 han mostrado, además de disminución de MACE en pacientes con ECV, disminución del riesgo de hospitalización por IC y disminución de eventos renales y también reducen el peso. Ante la ausencia de ensayos comparativos entre ambos grupos y debido a su mayor inconveniencia de administración y su mayor coste, los arGLP-1 estarían especialmente indicados cuando los iSGLT-2 no son tolerados o no están aconsejados (pacientes con arteriopatía periférica o neuropatía periférica, FGe<30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>...).

Por otro lado, aunque no se han establecido los posibles beneficios en reducción de MACE de los arGLP-1 en comparación con la insulina, en pacientes con mal control glucémico en los que se está valorando el paso a fármacos inyectables, los arGLP-1 pueden tener ventajas frente a la insulina en cuanto a efectos en el peso, riesgo de hipoglucemias y comodidad para el paciente (menor número de inyecciones). Por tanto, podría considerarse su uso en pacientes que precisen un primer inyectable, así como en aquellos pacientes en tratamiento con insulina basal, antes de añadir la insulina prandial<sup>29</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

A Patxi Ezkurra, médico de familia en el Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa), por sus acertados comentarios y sugerencias.

Tabla 1. Agonistas del receptor del GLP-1 comercializados

| Fármaco            | Nombre comercial<br>Presentación<br>PVP   | Vía administración;<br>Dosis recomendada;<br>Frecuencia               | Indicación aprobada  | Condiciones para<br>FINANCIACION  | Ajuste según filtrado glomerular   | Coste<br>tratamiento/<br>28 días (€) |
|--------------------|---|---|--|---|--|--------------------------------------|
| <b>Dulaglutida</b> | Trulicity®<br>Envase 4 plumas<br>0,75 mg ó 1,5 mg<br><b>144,76 €</b>  | SC;<br>0,75 mg (monoterapia)<br>1,5 mg (combinación);<br>1 vez/semana | Tratamiento de <u>adultos</u> con DM2 no suficientemente controlada, asociado a dieta y ejercicio <ul style="list-style-type: none"> <li>• en <u>monoterapia</u> cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones</li> <li>• <u>añadido</u> a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.</li> </ul>   | Restringido a <b>terapia combinada (no en monoterapia) y pacientes con IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.</b> | No es necesario ajuste de dosis<br>FG <15 ml/min/1,73m <sup>2</sup> :<br>no recomendada  | <b>144,76</b>                        |
|                    | Byetta®<br>Envase 1 pluma 60 dosis 5 mcg<br><b>66,74 €</b><br>Envase 1 pluma 60 dosis 10 mcg<br><b>133,47 €</b> | SC;<br>5-10 mcg;<br>2 veces/día                                       | Tratamiento de DM2 en <u>combinación</u> con: <ul style="list-style-type: none"> <li>- metformina</li> <li>- sulfonilureas</li> <li>- tiazolidindionas</li> <li>- metformina y una sulfonilurea</li> <li>- metformina y una tiazolidindiona</li> </ul> <u>en adultos</u> que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento coadyuvante a insulina basal con o sin metformina y/o pioglitazona en <u>adultos</u> que no hayan alcanzado un adecuado control glucémico con estos medicamentos</li> </ul> | Restringido para <b>pacientes con IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.</b>                                      | FG 30-59 ml/min/1,73m <sup>2</sup> :<br>proceder cuidadosamente en el escalado de dosis de 5 a 10 mcg<br>FG <30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> : No recomendada | <b>62,29</b><br><br><b>124,57</b>    |
| <b>Exenatida</b>   | Bydureon®<br>Envase 4 plumas 2 mg<br><b>93,34 €</b>   | SC;<br>2 mg;<br>1 vez/semana  | En <u>adultos</u> de 18 años de edad o mayores con DM2 para mejorar el control glucémico en <u>combinación</u> con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina basal, cuando el tratamiento utilizado, junto con la dieta y el ejercicio, no logran un adecuado control glucémico.   | Restringido para <b>pacientes con IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.</b>                                      | FG <30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> :<br>No recomendada   | <b>93,34</b>                         |

| Fármaco                   | Nombre comercial<br>Presentación<br>PVP  | Vía administración;<br>Dosis recomendada;<br>Frecuencia                | Indicación aprobada   | Condiciones para<br>FINANCIACIÓN  | Ajuste según filtrado glomerular  | Coste<br>tratamiento/<br>28 días (€) |
|---------------------------|--|--|---|---|---|--------------------------------------|
| <b>Liraglutida</b><br>(*) | Victoza®<br>Envase 2 plumas, 18<br>mg/3 ml<br><b>130,37 €</b>  | SC;<br>1,2-1,8 mg;<br>1 vez/día  | Tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad con DM2, que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio <ul style="list-style-type: none"> <li>en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones</li> <li>añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.</li> </ul> | Restringido a <b>terapia combinada (no en monoterapia) y pacientes con IMC ≥ 30 kg/m².</b>  | No es necesario ajuste de dosis<br>FG < 15 ml/min/1,73m²:<br>No recomendada | <b>121,68-182,62</b>                 |
| <b>Lixisenatida</b>       | Lyxumia®<br>Envase 1 pluma<br>14 dosis 10 mcg<br><b>62,29 €</b><br>Envase 2 plumas 14<br>dosis 20 mcg<br><b>124,57 €</b>         | SC;<br>20 mcg;<br>1 vez/día  | Tratamiento de la DM2 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.  | Restringido para pacientes con <b>IMC ≥ 30 kg/m².</b>   | FG < 30 ml/min/1,73m²:<br>No recomendada                                    | <b>124,57</b>                        |
| <b>Semaglutida</b>        | Ozempic®<br>Envase 1 pluma<br>4 dosis de 0,25, 0,5<br>ó 1 mg<br><b>144,76 €</b><br>Rybelsus®<br>Comprimidos 3 mg,<br>7 mg, 14 mg | SC;<br>0,5-1 mg;<br>1 vez/semana<br><br>ORAL;<br>7-14 mg;<br>1 vez/día | Tratamiento de adultos con DM2, que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio <ul style="list-style-type: none"> <li>en monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones</li> <li>añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.</li> </ul>  | Restringido a <b>terapia combinada (no en monoterapia) y pacientes con IMC ≥ 30 kg/m².</b><br><br>PENDIENTE PRECIO Y DECISION DE FINANCIACIÓN | No es necesario ajuste de dosis<br>FG < 15 ml/min/1,73m²: No recomendada    | 144,76<br><br>PENDIENTE PRECIO       |

Precios Nomenclátor Junio 2020

(\*) Está comercializada una marca de liraglutida no financiada (Saxenda®), con la indicación aprobada de control de peso en adultos con IMC inicial  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad) o entre 27 kg/m<sup>2</sup> y 30 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) que presenten al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Envase 5 plumas 18 mg/3 ml, PVP 283,05€.



Tabla 2. Ensayos clínicos de Seguridad Cardiovascular con arGLP-1 (6-11)

|   | ELIXA <sup>6</sup> (2015)                                   | LEADER <sup>7</sup> (2016)  | SUSTAIN-6 <sup>8</sup> (2016)   | EXSCEL <sup>9</sup> (2017)  | REWIND <sup>10</sup> (2019)  | PIONEER-6 <sup>11</sup> (2019)  |
|---|---|---|---|---|--|---|
| arGLP-1                                       | Lixisenatida<br>10-20 mcg/día                               | Liraglutida<br>1,8 mg o max tolerado/<br>día  | Semaglutida SC<br>0,5-1 mg/semana   | Exenatida semanal<br>2 mg/semana                                  | Dulaglutida<br>1,5 mg/semana   | Semaglutida Oral<br>14 mg/día   |
| Comparador                                    | placebo   | placebo   | placebo   | placebo   | placebo  | placebo   |
| Criterios de inclusión                        | ≥30 años, con SCA en los 180 días previos<br>HbA1c 5,5%-11% | ≥50 años con ECV o IC o ERC estadio ≥3 o ≥60 años con al menos un FRCV<br>HbA1c ≥7% | ≥50 años con ECV o IC o ERC estadio ≥3 o ≥60 años con al menos un FRCV<br>HbA1c ≥7% | ≥18 años, 70% de pacientes con ECV establecida.<br>HbA1c 6,5%-10% | ≥50 años con ECV establecida o ≥60 años con al menos dos FRCV<br>HbA1c ≤9,5% | ≥50 años con ECV o IC o ERC estadio ≥3 o ≥60 años con FRCV<br>Sin criterio de HbA1c |
| Pacientes incluidos (n)<br>Eventos MACE total | 6.068<br>805 eventos  | 9.340<br>1.302 eventos  | 3.297<br>254 eventos  | 14.752<br>1.744 eventos   | 9.901<br>1.257 eventos   | 3.183<br>137 eventos  |
| Mediana de seguimiento (años)                 | 2,1 años  | 3,8 años  | 2,1 años  | 3,2 años  | 5,4 años   | 1,3 años  |
| Edad media (años)                             | 59,9  | 64,2  | 64,6  | 61,9  | 66,2   | 66  |
| IMC medio (kg/m <sup>2</sup> )                | 30,1  | 32,5  | 32,8  | 32,7  | 32,3   | 32,3  |
| HbA1c basal (media)                           | 7,7%  | 8,7%  | 8,7%  | 8,1%  | 7,3%   | 8,2%  |
| Duración de la DM (media años)                | 9,2   | 12,8  | 13,9  | 13,1  | 10,5   | 14,9  |
| Medicación concomitante                       | MET 66%; SU 33%; INS 39%                                    | MET 76%; SU 51%; INS 45%  | MET 73%; SU 43%; INS 58%  | MET 77%; SU 37%; INS 46%  | MET 81,2%; SU 46%; INS 24%   | MET 77,4%; SU 32,3%; INS 60,6%  |
| ECV establecida (%)                           | 100%  | 81,3% (incluye ERC)   | 72,2%   | 73,1%   | 31,5%  | 84,7% (incluye ERC)   |
| Historia de insuficiencia cardiaca (%)        | 22%   | 18%   | 24%   | 16%   | 9%   | 12%   |
| FGe (mediana) (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )    | 78  | 80  | 80  | 77  | 75   | 74  |
| FGe <60 (%)                                   |   | ERC ≥3: 24,7%   | ERC ≥3: 24,1%   |   | 22,2%  | 26,9%   |
| Diseño ECA                                    | No inferioridad y superioridad                              | No inferioridad y superioridad  | No inferioridad (límite no inferioridad 1,8)  | No inferioridad y superioridad                                    | Superioridad   | No inferioridad (límite no inferioridad 1,8)  |

|   | ELIXA <sup>6</sup> (2015)  | LEADER <sup>7</sup> (2016)   | SUSTAIN-6 <sup>8</sup> (2016)  | EXSCEL <sup>9</sup> (2017)   | REWIND <sup>10</sup> (2019)  | PIONEER-6 <sup>11</sup> (2019)   |
|---|--|--|--|--|--|--|
| <b>Variable principal</b>   | MACE-4 (con hospitaliz. por angina inestable)  | MACE   | MACE   | MACE   | MACE   | MACE   |
| <b>Resultados Variable principal (arGLP-1 vs placebo)</b>         | 13,4% vs 13,2% HR 1,02 (0,89-1,17)   | <b>13% vs 14,9%</b><br>HR 0,87 (0,78-0,97)<br>NNT#:56 (33-243)   | 6,6% vs 8,9%<br>HR 0,74 (0,58-0,95)(*)<br>NNT#: 45 (28-235)  | 11,4% vs 12,2%<br>HR 0,91 (0,83-1,00)  | <b>12,0% vs 13,4%</b><br>HR 0,88 (0,79-0,99)<br>NNT#:67 (38-802)   | 3,8% vs 4,8%<br>HR 0,79 (0,57-1,11)  |
|   | Componentes MACE-4:<br>Muerte CV: HR 0,98 (0,78-1,22)<br>IAM todos†: HR 1,03 (0,87-1,22)<br>ACV todos†: HR 0,12 (0,79-1,58)<br>Hospitaliz. por angina inestable: HR 1,11 (0,47-2,62) | Componentes MACE:<br><b>Muerte CV: HR 0,78 (0,66-0,93)</b><br>IAM no fatal: HR 0,88 (0,75-1,03)<br>ACV no fatal: HR 0,89 (0,72-1,11) | Componentes MACE:<br>Muerte CV: HR 0,98 (0,65-1,48)<br>IAM no fatal: HR 0,74 (0,51-1,08)<br><b>ACV no fatal: HR 0,61 (0,38-0,99)</b> | Componentes MACE:<br>Muerte CV: HR 0,88 (0,76-1,02)<br>IAM todos†: HR 0,97 (0,85-1,10)<br>ACV todos†: 0,85 (0,70-1,03) | Componentes MACE:<br>Muerte CV: HR 0,91 (0,78-1,06)<br>IAM no fatal: HR 0,96 (0,79-1,16)<br><b>ACV no fatal: HR 0,76 (0,61-0,95)</b> | Componentes MACE:<br><b>Muerte CV: HR 0,49 (0,27-0,92)</b><br>IAM no fatal: HR 1,18 (0,73-1,90)<br>ACV no fatal: HR 0,74 (0,35-1,57) |
| <b>Mortalidad por todas las causas</b>                            | HR 0,94 (0,78-1,13)  | <b>HR 0,85 (0,74-0,97)</b><br>NNT#: 73 (42-365)  | HR 1,05 (0,74-1,50)  | HR 0,86 (0,77-0,97) (*)  | HR 0,90 (0,80-1,01)  | <b>HR 0,51 (0,31-0,84)</b>   |
| <b>Hospitalización por IC</b>                                     | HR 0,96 (0,75-1,23)  | HR 0,87 (0,73-1,05)  | HR 1,11 (0,77-1,61)  | HR 0,94 (0,78-1,13)  | HR 0,93 (0,77-1,12)<br>* incluye visita a urgencias  | HR 0,86 (0,48-1,55)  |
| <b>Resultados renales, que incluyen desarrollo de albuminuria</b> |  | <b>HR 0,78 (0,67-0,92)</b>   | <b>HR 0,64 (0,46-0,88)</b>   |  | <b>HR 0,85 (0,77-0,93)</b>   |  |
| <b>Otros resultados</b>   |  | <b>Retinopatía:</b><br>HR 1,15 (0,87-1,52)   | <b>Retinopatía:</b><br><b>HR 1,76 (1,11-2,78)</b>  |  | <b>Retinopatía:</b><br>HR 1,24 (0,92-1,68)   | <b>Retinopatía:</b><br>(7,1% vs 6,3%)  |
| <b>Disminución de peso vs placebo</b>                             | -0,7 kg (-0,9 a -0,5)  | -2,3 kg (-2,5 a -2,0)  | -2,9 kg (0,5 mg)<br>-4,3 kg (1 mg)   | -1,27 kg   | -1,46 kg (-1,25 a -1,67)   | -4,2 kg vs -0,8 kg (-3,4 kg neto)  |
| <b>Efectos sobre PA y Frecuencia cardiaca (FC)</b>                | PAS: -0,8 mmHg<br>PAD: sin diferencias<br>FC: +0,4 lpm   | PAS: -1,2 mmHg<br>PAD: +0,6 mmHg<br>FC: +3,0 lpm   | PAS: -1,3/-2,6 mmHg según dosis utilizada<br>PAD: sin diferencias<br>FC: +2,0/+2,5 lpm<br>Según dosis utilizada                      | PAS: -1,57 mmHg<br>PAD: +0,25 mmHg<br>FC: +2,51 lpm  | PAS: -1,7 mmHg<br>PAD: sin diferencias<br>FC: +1,87 lpm  | PAS: -2,6 mmHg<br>PAD: +0,7 mmHg<br>FC: +3,9 lpm   |
| <b>Efectos adversos</b>   |  | Colectitis (3,1% vs 1,9%, p<0,001).  |  |  |  |  |

NOTA: se señalan en color los resultados estadísticamente significativos

(\*) a pesar del resultado favorable, el diseño del ensayo no permite demostrar superioridad.

#: NNT calculado a partir de HR (estudios de análisis de supervivencia). Hoja de cálculo diseñada por López Britz (2010) y modificada por Izar Martínez-López. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/generis/generis/Enlaces/Calculadoras.htm>

‡: el componente del MACE se refiere a los eventos no fatales, pero el dato disponible en la publicación se refiere a eventos totales (fatales y no fatales).

SCA: Síndrome coronario agudo; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: Enfermedad Renal Crónica; FC: Frecuencia cardiaca; FRCV: factor de riesgo cardiovascular;

1. Nuevos antidiabéticos: luces y sombras. INFAC. 2014;22 (6):30-36. Disponible en: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2014a/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_22\\_n\\_6\\_nuevos\\_antidiabeticos.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014a/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_n_6_nuevos_antidiabeticos.pdf)
2. Dungan K, DeSantis A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Uptodate. Apr 2020. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-receptor-agonists-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus/print?search=glp-1&source=search\\_result&selectedTitle=1~100&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-receptor-agonists-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus/print?search=glp-1&source=search_result&selectedTitle=1~100&usage_type=default&display_rank=1)
3. Gorgojo-Martínez JJ. Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Hipertens Riesgo Vasc.2019;36(3):145-161.
4. Ficha Técnicas (CIMA AEMPS). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1201430008/FT\\_1201430008.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1201430008/FT_1201430008.html)
5. Informe de Posicionamiento terapéutico de semaglutida (Ozempic®) en diabetes mellitus tipo 2. AEMPS.2019.Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-semaglutida-Ozempic-DMT2.pdf?x17133>
6. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373:2247-57.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311-22.
8. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. SUSTAIN-6 Investigators Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-44.
9. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. EXSCEL Study Group Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:1228-39.
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394:121-30
11. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR et al. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. SO N Engl J Med. 2019;381:841-51
12. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP et al. for the Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet.2018;392:1519-29.
13. Trent Medicines Information Service, Leicester Royal Infirmary. Cardiovascular outcomes with GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus. May 2019. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/articles/cardiovascular-outcomes-with-glp-1-receptor-agonists/>
14. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S et al. for the LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:839-48.
15. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. for the REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet.2019;394:131-38.
16. Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, Monami M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab.2020;22:203-211.
17. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss Det al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol.2019;7:776-85.
18. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. Diabetes Obes Metab. 2019;21:2576–2580.
19. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D, Dell'Aversana S, Esposito I, et al. Effects of Glucagon-Like peptide-1 Receptor Agonists on Major Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With or Without Established Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Eur Heart J.2020.0:1-14.
20. Giugliano D, Bellastell G, Longo M, Scappaticcio L, Maiorino MI, Chiodini P et al. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: A meta-analysis with meta-regression. Diabetes Obes Metab. 2020;1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.14047>
21. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).Diabetologia.2018.61:2461-98. Disponible en: <https://diabetologia-journal.org/wp-content/uploads/2018/09/EASD-ADA.pdf>
22. FDA Drug Safety Communication [3/14/2013]: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-investigating-reports-possible-increased-risk-pancreatitis-and-pre>
23. Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19:1233–1241. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.12926>
24. Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Intern Med. 2016;176(10):1474-1481. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1531
25. Buse J, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)Management Diabetologia 2020;63:221-228.
26. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary care Diabetes Europe. Prim. Care Diab. (2020). Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004>
27. Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, López de la Torre-Casares M et al. en representación del grupo de trabajo de Diabetes-SEEN. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. Endocrinol Diabetes Nutr.2019;66:443-58.

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la **promoción del uso racional del medicamento** para obtener un mejor estado de salud de la población».

28. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica. 2020;11:41-76. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>
29. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl. 1):S98-S110.
30. Alvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en adultos con diabetes tipo 2. Aten Primaria.2019;51(7):442-51.
31. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>
32. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi Jr JL, Kalyani RR et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2020;76:1117-45.

Fecha de revisión bibliográfica: septiembre 2020


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>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Consejo de Redacción:** Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>º</sup> José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>

 Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

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

