



ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ EFECTOS SOBRE LA MORBIMORTALIDAD
CARDIOVASCULAR Y RENAL DE LOS
FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS
- ▶ CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIDIABÉTICOS
- ▶ CIFRAS OBJETIVO DE HEMOGLOBINA
GLICOSILADA (HbA1c)
- ▶ PROPUESTA DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
EN LA DIABETES TIPO 2:
 - A) Tratamiento de inicio
 - B) Tratamiento combinado
 - C) Intensificación del tratamiento: ¿Insulina, arGLP-1
o triple terapia oral?
 - D) Ajuste de tratamientos previos al asociar un
iSGLT-2, arGLP-1 o insulina basal
- ▶ DESINTENSIFICAR EL TRATAMIENTO
- ▶ IDEAS CLAVE



INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la comercialización de nuevos antidiabéticos y la publicación de nuevas evidencias en la prevención de complicaciones cardiovasculares (incluyendo la insuficiencia cardiaca) y renales han propiciado cambios importantes en las recomendaciones de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{1,2}.

El manejo de la hiperglucemia en la diabetes se ha vuelto más complejo y es necesario un enfoque individualizado, basado en la comorbilidad y en otros condicionantes clínicos, que fomente una participación más activa en la toma de decisiones de los pacientes, sin perder de vista los factores clásicos como los años de evolución de la enfermedad, la fisiopatología o el mecanismo de acción de los fármacos^{1,2}.

Tras la reciente publicación de dos boletines INFAC sobre las nuevas evidencias de los iSGLT-2 o "gliflozinas"³ y los agonistas de los receptor del *Glucagon-Like-Peptide-1* (arGLP-1)⁴, el objetivo de este boletín INFAC es resituar el lugar en terapéutica de los distintos grupos de fármacos antidiabéticos disponibles y realizar una propuesta de tratamiento de la DM2, teniendo en cuenta los últimos hallazgos y las guías y consensos vigentes. Así mismo, resume y actualiza la información práctica más relevante sobre los antidiabéticos no insulínicos (ADNI), para facilitar su manejo clínico. Actualiza el contenido de los INFAC N.º 9 2013 y N.º 6 2014.

EFFECTOS SOBRE LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y RENAL DE LOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

En este apartado se resumen los hallazgos más relevantes de los ensayos clínicos (ECA) publicados que, junto con otros factores (efectos adversos, complejidad del tratamiento, preferencias del paciente, coste, etc.) condicionan el lugar en terapéutica de los fármacos antidiabéticos.

Aclaraciones para interpretar este apartado:

- Eventos MACE: variable combinada de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal e ictus no fatal), utilizada en la mayor parte de los ensayos clínicos más recientes para evaluar la seguridad cardiovascular (ECA-CV) frente a placebo.
- Efectos adversos específicos: en este apartado solo se señalan los hallazgos más relevantes observados en los ECA-CV que afectan a determinados principios activos y que, junto con la evidencia disponible en la reducción de eventos MACE o renales, pueden influir en su selección dentro del grupo. Los efectos adversos de cada grupo de fármacos se describen de forma global en la tabla 1.
- Código de colores: efectos **beneficiosos**, **neutros**, **perjudiciales**.

iSGLT-2 o "gliflozinas"³

- **Eventos MACE:** **empagliflozina** y **canagliflozina** han mostrado beneficios en los eventos MACE en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, sin beneficio en los pacientes que no la presentan. **Dapagliflozina** y **ertugliflozina** son neutras (ni aumentan ni disminuyen los eventos MACE).
- **Insuficiencia cardiaca:** las **gliflozinas** reducen las hospitalizaciones por IC en pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular independientemente de los antecedentes de IC. En pacientes con IC y fracción de eyección reducida, las gliflozinas (**empagliflozina** y **dapagliflozina**) reducen las hospitalizaciones por IC en pacientes con o sin DM2 (otras gliflozinas: sin estudios específicos en IC).
- **Efectos renales:** en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, las **gliflozinas** reducen el deterioro renal. En pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica (ERC) y macroalbuminuria las gliflozinas (**canagliflozina**, **dapagliflozina**), retrasan el empeoramiento a enfermedad renal terminal; **dapagliflozina** ha demostrado este efecto también en pacientes sin DM2. Otras gliflozinas: sin estudios específicos en pacientes con ERC.
- **Efectos adversos específicos:** **canagliflozina** se asoció a mayor riesgo de amputaciones de miembros inferiores en el estudio CANVAS⁵, no confirmado en el estudio CREDENCE⁶ sin que pueda descartarse un efecto de clase de las **gliflozinas**³. Canagliflozina se ha asociado también a mayor riesgo de fracturas³.

Sotagliflozina, aún no comercializado en España, ha mostrado, en pacientes con DM2 y ERC, con o sin albuminuria, una reducción significativa de eventos (variable compuesta por muerte CV, hospitalizaciones y visitas a urgencias por insuficiencia cardiaca); se asoció también a una mayor incidencia de efectos adversos frente a placebo. Entre las variables secundarias, no disminuyó la mortalidad total ni la de origen CV⁷. En pacientes con DM2 y hospitalización reciente por descompensación de insuficiencia cardiaca, sotagliflozina redujo la mortalidad CV y la hospitalización o visita a urgencias debido a insuficiencia cardiaca⁸.

arGLP-1⁴

- **Eventos MACE:** **liraglutida**, **dulaglutida** y probablemente **semaglutida SC** (evidencia no concluyente para esta última) han demostrado efectos beneficiosos en los eventos MACE en pacientes con DM2

y enfermedad cardiovascular establecida, incluyendo pacientes con ERC; y dulaglutida también en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. **Lixisenatida**, **exenatida semanal** y **semaglutida oral** son neutras en eventos MACE. La dosis de arGLP-1 utilizada en los ECA-CV es la del rango más alto.

- **Efectos renales:** aunque no se han publicado ensayos específicos con arGLP-1 en la población con ERC, en los ECA-CV (que incluyeron pacientes con ERC), **liraglutida**, **dulaglutida** y **semaglutida SC** mostraron una disminución del desarrollo de macroalbuminuria (variable secundaria).
- **Efectos adversos específicos:** **semaglutida SC** se ha asociado a mayor riesgo de retinopatía, principalmente en pacientes tratados con insulina y con retinopatía previa. No se puede descartar el riesgo de retinopatía con semaglutida oral.

Prevención de eventos MACE: Gliflozinas vs. arGLP-1⁹

No se han publicado ensayos que comparen las gliflozinas y los arGLP-1 en la reducción de los eventos cardiovasculares y renales o en los componentes de la variable MACE. Un reciente metanálisis en red ha evaluado el beneficio de estos fármacos frente a placebo en función del riesgo basal y proporciona resultados basados en comparaciones indirectas entre gliflozinas y arGLP-1.

Según este meta-análisis, las gliflozinas mostraron mejores resultados y más consistentes que los arGLP-1 en la mortalidad total y en la hospitalización por insuficiencia cardiaca, mientras que los arGLP-1 mostraron mejores resultados en la prevención de ictus (las gliflozinas son “neutras” para el ictus). En el resto de variables (mortalidad CV, infarto no fatal, eventos renales), las comparaciones indirectas no mostraron diferencias entre ambos grupos de fármacos.

Frente a placebo, el beneficio absoluto de gliflozinas y arGLP1 varía sustancialmente según el riesgo basal de los pacientes (p.ej. la disminución de la mortalidad total con las gliflozinas varía entre 5 y 48 muertes evitadas por cada 1000 pacientes tratados entre los pacientes de muy bajo y muy alto riesgo respectivamente). El riesgo basal (y por tanto el beneficio), ordenado de mayor a menor es: pacientes con enfermedad CV y renal > enfermedad renal > enfermedad CV > prevención primaria con 3 o más factores de riesgo > prevención primaria con menos de 3 factores de riesgo.

Pioglitazona:

- **Eventos cardiovasculares.** En pacientes con enfermedad CV, **pioglitazona** redujo los eventos de la variable combinada mortalidad total, infarto no fatal e ictus.
- **Insuficiencia cardiaca.** **Pioglitazona** aumentó el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca¹⁰.

iDPP-4 (“gliptinas”)

- **Eventos MACE:** en los ECA-CV los **iDPP-4** han mostrado ser neutras respecto a los eventos cardiovasculares MACE¹¹. Vildagliptina no tiene ensayos clínicos específicos.
- **Insuficiencia cardiaca:** **saxagliptina** se ha asociado a mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca¹², mayor en el caso de pacientes con IC previa¹¹. Alogliptina, en un análisis a posteriori, se asoció a un pequeño aumento en la frecuencia de hospitalización por IC, estadísticamente no significativo¹¹. La FDA alertó en 2016 acerca del posible aumento de riesgo de IC con alogliptina¹³.

Metformina: la evidencia acerca de los beneficios cardiovasculares de metformina procede del ECA UKPDS¹⁴ y de su seguimiento a los 10 años¹⁵. Por otro lado, la inmensa mayoría de los pacientes incluidos en los ECA-CV de gliflozinas, arGLP-1 y gliptinas recibían también metformina como primer fármaco^{3,4}, lo que apoya el uso de estos fármacos como terapia añadida a metformina.

Sulfonilureas: los efectos de las sulfonilureas (SU) sobre las complicaciones micro y macrovasculares no han sido estudiados adecuadamente en ensayos clínicos diseñados con esta finalidad¹⁶. No obstante, cabe destacar dos ECA relevantes que aportan datos sobre la seguridad CV de algunas de ellas:

- El tratamiento intensivo con **gliclazida** añadida a la terapia habitual (para objetivos de HbA1c <6,5% en comparación con el objetivo estándar) redujo el riesgo de complicaciones microvasculares, especialmente de nefropatía (ensayo ADVANCE)¹⁷.
- En los ensayos de seguridad CV, no se observaron diferencias en eventos MACE entre **glimepirida** y linagliptina en pacientes con alto riesgo CV (ensayo CAROLINA)¹⁸, siendo esta última neutra a nivel CV¹⁹.
- **Glibenclamida** se asoció con mayor mortalidad e hipoglucemia severa que otras SU, por lo que no se recomienda su uso¹¹.

Repaglinida: No ha sido adecuadamente evaluada en ECA-CV¹¹.

Insulina basal:

- **Eventos cardiovasculares.** La seguridad CV de insulina basal se mostró en dos ECA que compararon insulina glargina frente a tratamiento habitual (ORIGIN)²⁰ y **glargina** frente a insulina **degludec** (DEVOTE)²¹, mostrándose neutras en eventos MACE.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIDIABÉTICOS

La tabla 1 muestra las principales características de los distintos grupos de antidiabéticos. La tabla 2 muestra información adicional por principios activos (posología, uso en insuficiencia renal, coste).

Tabla 1. Principales características de los grupos de antidiabéticos^{11,22-28}

| | Metformina | ISGLT-2 (gliflozinas) | arGLP-1 | iDPP-4 (gliptinas) | Sulfonilureas | Repaglinida | Pioglitazona | Insulina |
|--|--------------------------------------|---|--|--|-------------------------------|-------------------------------|---|---|
| Mecanismo | ↓ producción hepática glucosa | ↑ excreción renal glucosa | ↑ secreción insulina y ↓ glucagón: Glucosa dependiente | ↑ secreción insulina y ↓ glucagón: Glucosa dependiente | ↑ secreción insulina | ↑ secreción insulina | ↑ sensibilidad a insulina | ↑ uso glucosa |
| Eficacia hipoglucemiante | Alta ↓ 1-2% | Intermedia ↓ 0,6-0,9% | Alta ↓ 1-1,5% | Intermedia ↓ 0,5-0,8% | Alta ↓ 1,5% | Intermedia ↓ 0,7-1,1% | Alta ↓ 1% | Muy alta ↓ 1,5-3,5% |
| Hipoglucemias | No | No | No | No | Sí | Sí | No | Sí |
| Peso | Neutro/↓ | ↓ | ↓ ↓ | Neutro | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ ↑ |
| Eventos CV | Beneficio potencial | Beneficio EMPA, CANA | Beneficio: LIRA, DULA SEMA SC | Neutro | Neutro | Desconocido | Beneficio potencial | Neutro |
| Insuficiencia cardíaca (IC-FER) | Neutro | Beneficio: EMPA, CANA, DAPA | Neutro | Neutro ALO (posible ↑ riesgo) SAXA | Neutro | Desconocido | No utilizar | Neutro Tto intensivo: posible ↑ riesgo |
| Progresión ERC | Neutro | Beneficio: EMPA, DAPA | Beneficio: LIRA, DULA | Neutro | Neutro | Desconocido | Neutro | Neutro |
| FGe que contraindica el uso # (ml/min/1,73m ²) | <30 | <45 según FT <30: en ensayos clínicos | LIRA, DULA, SEMA <15 LIXI, EXE <30 | SAXA <15 | <30 | — | — | — |
| Coste € | Bajo | Alto | Muy alto | Alto | Bajo | Bajo | Intermedio | Humana: bajo Análogo: alto |
| Visado | No | No | Sí * | No | No | No | Sí | No Degludec Sí |
| Efectos adversos | Gastrointestinales (náusea, diarrea) | Infección genitourinaria, depleción volumen, hipotensión, cetoacidosis, riesgo gangrena Fournier, riesgo amputación | Gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea) Riesgo potencial de pancreatitis | Riesgo potencial pancreatitis, artralgiás | Hipoglucemia, aumento de peso | Hipoglucemia, aumento de peso | Retención fluidos, edema, fractura ósea cáncer vejiga | Hipoglucemia, aumento peso |
| Vía administración | VO | VO | SC (salvo SEMA VO) | VO | VO | VO | VO | SC |

IC: insuficiencia cardíaca. IC-FER: IC-fracción de eyección reducida. ERC: enfermedad renal crónica; SC: subcutánea; VO: vía oral.
€ Coste 28 días (euros): bajo (< 6 €), intermedio (30 €), alto (50-55 €); muy alto (93-182 €).

* Visado solo autorizado para pacientes con IMC >= 30 kg/m².

Más información sobre utilización en insuficiencia renal: Tabla 2.

EMPA: empagliflozina; CANA: canagliflozina; DAPA: dapagliflozina; LIRA: liraglutida; DULA: dulaglutida; SAXA: saxagliptina; LIXI: lixisenatida; EXE: exenatida; SEMA: semaglutida

ALO: alogliptina. FGe: filtrado glomerular estimado. FT: ficha técnica

CIFRAS OBJETIVO DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c)

En general, se recomiendan cifras objetivo orientativas menores de 7% de HbA1c, que deben individualizarse teniendo en cuenta factores como la edad y la fragilidad, comorbilidad, los años de evolución de la enfermedad, riesgo de efectos adversos, esperanza de vida y preferencias de los pacientes^{22,23,27}.

Se puede considerar un objetivo más estricto de HbA1c, por debajo del 6,5%, en pacientes jóvenes sin complicaciones o recién diagnosticados¹.

Son aceptables objetivos menos estrictos de HbA1c, menores del 8%-8,5%, en pacientes muy ancianos, con fragilidad, alta comorbilidad, expectativa de vida limitada, diabetes de larga duración u otras situaciones en las que prevalecen las intervenciones orientadas a evitar los síntomas de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de hipoglucemia u otros efectos adversos¹.

PROPUESTA DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA DIABETES TIPO 2

El abordaje de la DM2 debe ser integral, teniendo en cuenta todos los factores de riesgo cardiovasculares e incluyendo intervenciones sobre estilos de vida²⁵. Los pacientes con DM2 deben recibir consejo individualizado acerca de la alimentación, peso, actividad física y deshabituación tabáquica, así como educación y apoyo en la gestión de la enfermedad^{11,29}. La dieta mediterránea es la que mayor evidencia tiene para la prevención de eventos CV en la diabetes^{1,23}. La figura 1 muestra la propuesta de tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM2.

A) TRATAMIENTO DE INICIO

Metformina sigue siendo el tratamiento inicial de elección en la mayor parte de los pacientes con DM2, salvo contraindicación (FGe < 30 ml/min/1,73 m²) o intolerancia^{1,11,22,23}.

Para mejorar la tolerancia, se recomienda comenzar con dosis de 500-850 mg (medio comprimido de 1000 mg o uno de 850 mg) una vez al día (habitualmente con la cena) durante las dos primeras semanas y aumentar progresivamente hasta alcanzar la dosis diaria total, habitualmente 1700-2000 mg/día dividido en dos-tres tomas^{22,27,28}.

Cuando metformina esté contraindicada (p.ej. si FGe < 30 ml/min/1,73 m²) o no se tolere, se recomienda iniciar con otro ADNI en función de los condicionantes clínicos predominantes (ver apartado de tratamiento combinado).

En presencia de síntomas de hiperglucemia, cetosis o pérdida de peso no intencional, se recomienda el tratamiento con insulina^{22,25}.

En caso de pacientes asintomáticos con hiperglucemias muy elevadas (cuando la HbA1c es 1,5% superior al objetivo recomendado) se puede considerar el inicio con una terapia combinada^{22,25}.

En pacientes con ERC, IC con fracción de eyección reducida o pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida se puede considerar el inicio con terapia combinada (ver apartado siguiente)²².

B) TRATAMIENTO COMBINADO

Se recomienda añadir un segundo fármaco en las siguientes situaciones:

- Pacientes en monoterapia (habitualmente con metformina) que no alcancen los objetivos de control glucémico, tras valorar la adherencia y reforzando el tratamiento no farmacológico²³.
- En pacientes con ERC, IC con fracción de eyección reducida o ECV establecida/alto riesgo cardiovascular, varias guías recomiendan considerar la adición de un segundo fármaco independientemente del control glucémico, con el objetivo de reducir el riesgo de eventos CV o renales^{11,22,23,29}. No obstante, hay cierta controversia^{4,9,25}, y otras guías recomiendan añadir el segundo fármaco cuando no se alcanzan los objetivos de control glucémico²¹, ya que en la mayor parte de los ECA-CV con gliflozinas y arGLP-1 la HbA1c basal era superior al 8% y siempre >7%. En estos pacientes el segundo fármaco a añadir sería una gliflozina o un arGLP-1 con beneficios CV o renales demostrados en los ensayos clínicos.

La elección del fármaco a añadir se realiza teniendo en cuenta los condicionantes clínicos, los años de evolución de la enfermedad, el nivel de hiperglucemia y objetivos de tratamiento, así como las preferencias de los pacientes, su edad y expectativas de vida, carga de la enfermedad y tratamiento, perfil de reacciones adversas de los medicamento utilizados, riesgo de sufrir hipoglucemias u otros efectos adversos y el coste

de los fármacos³⁰. Dentro de cada grupo de fármacos, se seleccionan los principios activos con efecto demostrado en la reducción de eventos CV o renales en los ensayos clínicos. Entre éstos, se da menos prioridad a los principios activos con mayor evidencia de presentar efectos adversos específicos relevantes.

Elección de tratamiento combinado según el condicionante clínico predominante

- **Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida.** Las distintas guías recomiendan un iSGLT-2 o arGLP-1 con efecto demostrado en la reducción de eventos cardiovasculares^{1,2,21,24,31}:
 - Las gliflozinas, además de reducir los eventos MACE, disminuyen la mortalidad, tienen efectos beneficiosos en la prevención de hospitalización por insuficiencia cardiaca y cuentan con ensayos específicos en insuficiencia cardiaca y ERC. Su coste es muy inferior al de arGLP-1, no requieren visado de inspección para su financiación y se administran por vía oral^{3,25}. Selección: **EMPA, CANA**.
 - Los arGLP-1 reducen los eventos MACE (incluyendo reducción del ictus), y disminuyen la mortalidad (efecto que podría ser menor que iSGLT2). Su coste es muy elevado, solo están financiados para IMC >30 kg/m² y son de administración subcutánea (diaria o semanal), excepto la semaglutida oral (aún no comercializada en España). Estarían especialmente indicados en pacientes muy obesos y cuando los iSGLT-2 no son bien tolerados (p.ej. infecciones de orina o candidiasis), o están desaconsejados (pacientes con arteriopatía periférica, neuropatía periférica o amputación previa; FGe <30 ml/min/1,73 m²)^{4,9,25}. Selección: **LIRA, DULA**, alternativa **SEMA SC**.
- **Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (<40%).** Los iSGLT-2 son los fármacos de elección^{1-4,22,23,31}. Selección: **EMPA, DAPA**. No deben utilizarse: **pioglitazona** y **saxagliptina**. Se recomienda precaución con insulina¹¹ y alogliptina¹³.
- **Enfermedad renal crónica con macroalbuminuria:**
 - En pacientes con FGe ≥30 ml/min/1,73 m² se recomiendan los iSGLT-2^{3,22,25}. Aunque actualmente las fichas técnicas no recomiendan iniciar el tratamiento con gliflozinas si FGe <60 ml/min/1,73 m², estas restricciones podrían cambiar de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos³. Selección: **DAPA, CANA**.
 - En pacientes con FGe <30 ml/min/1,73 m², se recomienda un **arGLP-1**. No se deben utilizar **metformina** ni **sulfonilureas**^{11,22,28}. Selección arGLP-1: **LIRA, DULA**, alternativa **SEMA SC**. Otras alternativas incluyen iDPP-4 (con ajuste de dosis, salvo linagliptina), repaglinida o pioglitazona.
- **Fragilidad**^{1,11,22,30}. En pacientes muy ancianos o con fragilidad, la prioridad es la calidad de vida y, sin renunciar a tratar los síntomas de hiperglucemia, no son apropiados los objetivos estrictos de control glucémico¹¹. Cuando sea necesario añadir un hipoglucemiante (HbA1c >8-8,5%) se deben priorizar fármacos de menor complejidad y buena tolerancia, evitando en lo posible los inyectables y los fármacos con efectos adversos especialmente problemáticos en esta población (hipoglucemia, hipovolemia, hipotensión, pérdida de peso, etc.)¹. Las gliptinas se consideran fármacos de elección, por su fácil manejo, bajo riesgo de hipoglucemia, y buena tolerancia. El uso de gliflozinas en pacientes frágiles y/o con riesgo de hipovolemia debe realizarse con precaución²³. Los arGLP-1 no están recomendados en ancianos frágiles, ya que la pérdida de peso podría ser perjudicial¹. Selección: **LINA, SITA**.
- **Obesidad**^{1,11,22}. En general, no son aconsejables los fármacos que incrementan el peso (sulfonilureas, repaglinida, pioglitazona, insulina). Se recomienda mantener la metformina y priorizar fármacos que disminuyan el peso (iSGLT-2 o arGLP-1). Los arGLP-1 están financiados en pacientes con IMC >30 kg/m². No obstante, el efecto de los arGLP-1 sobre el peso es muy variable (desde reducciones de 20 kg hasta un efecto nulo), por lo que se debe supervisar la respuesta y suspender el tratamiento si no hay reducción del 1% en la HbA1c o del 3% del peso en 3-6 meses¹. Los arGLP-1 con mayor efecto sobre el peso son, en este orden, semaglutida, liraglutida y dulaglutida^{4,11}.

Elección de tratamiento combinado en pacientes sin condicionante clínico predominante

En pacientes sin ninguno de los condicionantes anteriores la elección del tratamiento se debe individualizar en función de la reducción de HbA1c necesaria, la evolución de la enfermedad, el perfil de seguridad de los fármacos, las preferencias del paciente y el coste (ver tabla 1).

- En pacientes asintomáticos con **hiperglucemias más elevadas** (Ej. HbA1c >9 %) se recomienda priorizar asociaciones de ADNI con mayor efecto sobre la hiperglucemia.
- El criterio del **coste** favorece el uso de fármacos como **sulfonilureas** que, en ausencia de contraindicación o hipoglucemia, continúan siendo una opción válida. Tanto gliclazida como glimepirida cuentan con datos de seguridad CV y son opciones efectivas y seguras, con amplia experiencia de uso y bajo coste¹¹.
- **Repaglinida** puede ser una opción a añadir en prevención primaria en presencia de insuficiencia renal o cuando otras alternativas no son posibles y predomine la hiperglucemia postprandial²³.
- **Pioglitazona** puede ser una opción en pacientes en los que predomina la resistencia a insulina, cuando se requiere un efecto hipoglucemiante alto o en caso de esteatosis hepática no alcohólica^{11,23}.

C) INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO: ¿INSULINA, arGLP-1 O TRIPLE TERAPIA ORAL?

La intensificación del tratamiento más allá de la biterapia para mantener el control glucémico debe considerar el impacto de los efectos adversos sobre la comorbilidad, la carga de tratamiento, la evolución de la enfermedad y el coste. El objetivo de HbA1c y la terapia a añadir se debe valorar en el contexto de otras intervenciones sobre factores de riesgo CV (presión arterial, estatinas, dieta, ejercicio, tratamiento antitrombótico, etc.) y la adherencia a los tratamientos previos. Es imprescindible realizar un seguimiento de la efectividad y de los efectos adversos de los medicamentos nuevos añadidos y acordar el objetivo de HbA1c con el paciente³².

En comparación con el conocimiento en el que se basan las recomendaciones de la biterapia, la evidencia acerca de las combinaciones de tres o más fármacos es escasa, si bien los principios que guían su elección son similares³². En ausencia de ensayos clínicos comparativos directos entre las distintas opciones en términos de morbimortalidad, su elección debe tener en cuenta la evidencia indirecta (procedente de ensayos en biterapia o con variables intermedias), los condicionantes clínicos, preferencias del paciente y el coste.

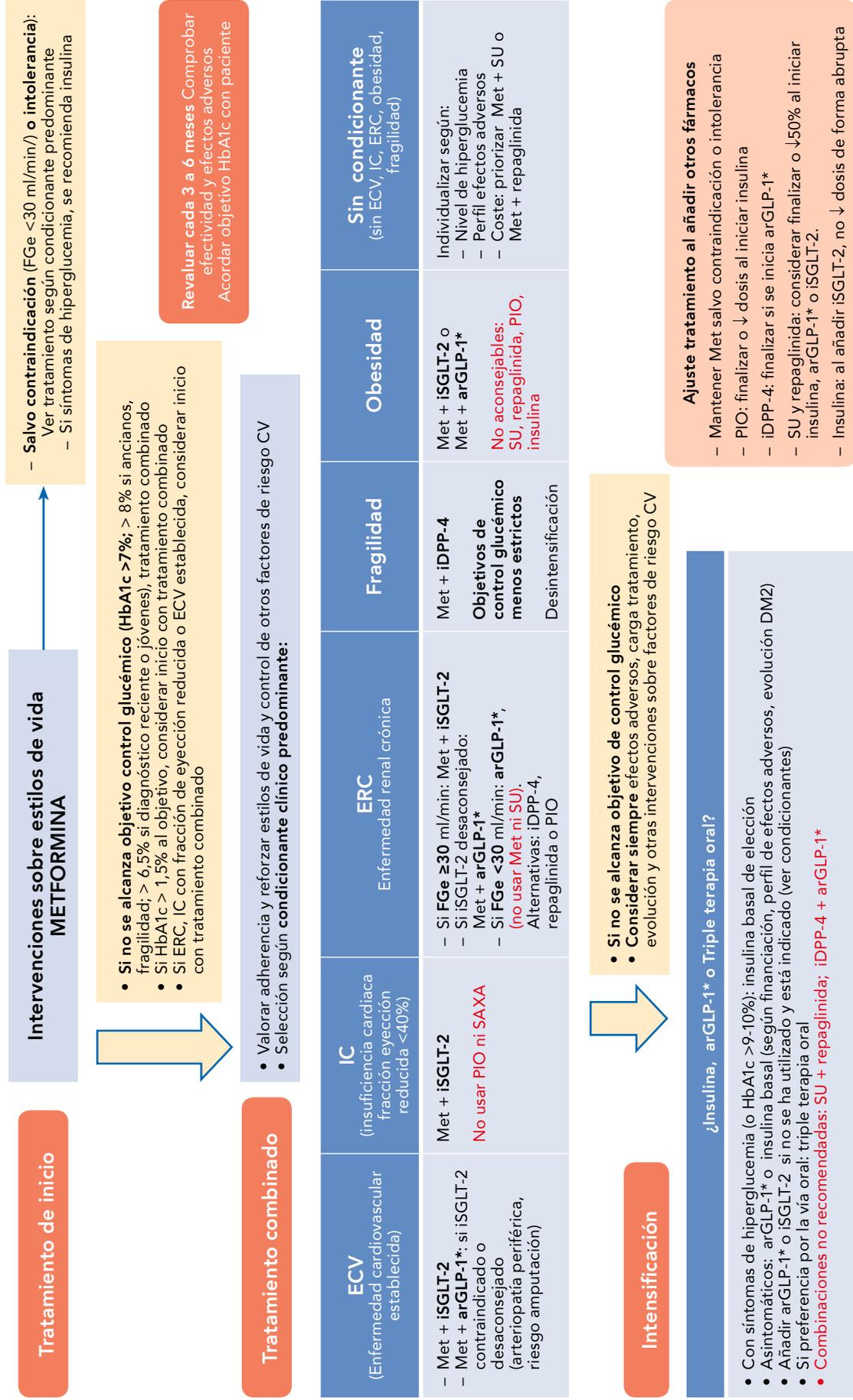
- Las únicas **combinaciones no recomendadas** son las que incluyen SU+repaglinida y iDPP-4+arGLP-1²³, por presentar el mismo mecanismo de acción y, en el caso de SU+repaglinida también por el aumento de riesgo de hipoglucemia.
- En pacientes con **síntomas de hiperglucemia o hiperglucemias muy elevadas** (p.ej. >9-10%) o con diabetes de muchos años de evolución o que no responde de forma adecuada a ADNI, insulina es el tratamiento de elección^{23,25,31}. La insulina basal tiene las ventajas de amplia experiencia de uso y seguridad a largo plazo conocida.
- En general, en **pacientes asintomáticos** las guías recomiendan utilizar los arGLP-1 como opción preferente antes que insulina, debido a que su eficacia en reducir el control glucémico es similar y no producen aumento de peso ni hipoglucemia^{4,11,22}. Sin embargo, su tolerancia, el alto coste y las condiciones de financiación son limitaciones importantes de los arGLP-1. No hay ensayos comparativos en términos de morbimortalidad.
- En pacientes que prefieran evitar el tratamiento inyectable, se puede optar por una terapia oral con tres fármacos, evaluando su efectividad.
- No hay ensayos clínicos que evalúen el efecto de la **asociación de arGLP-1 con iSGLT-2** sobre la frecuencia de eventos CV y renales, si bien tienen efectos aditivos sobre la HbA1c y el peso^{29,31}. En pacientes en prevención secundaria cardiovascular que requieren un tercer fármaco, las guías recomiendan priorizar la asociación de MET + iSGLT-2 + arGLP-1²³.
- **Las asociaciones de arGLP-1 con insulina basal** reducen la HbA1c, atenuando la ganancia de peso y la hipoglucemia²², con el inconveniente del aumento del coste, en comparación con la intensificación del tratamiento con insulina (basal+bolus). Las guías recomiendan considerar añadir una arGLP-1, antes de añadir o intensificar insulina en bolus²⁵.

D) AJUSTE DE TRATAMIENTOS PREVIOS AL ASOCIAR UN iSGLT-2, arGLP-1 O INSULINA BASAL

Tanto en biterapia como en sucesivas intensificaciones, al añadir una gliflozina, arGLP-1 o insulina puede ser necesario ajustar el tratamiento previo:^{23,31}

- Metformina debe mantenerse en todas las combinaciones, incluyendo la insulina, salvo contraindicación o intolerancia.
- Pioglitazona: finalizar o reducir la dosis al iniciar insulina.
- iDPP-4: finalizar si se inicia arGLP-1.
- Sulfonilureas y repaglinidas: considerar finalizar o reducir la dosis al 50% al iniciar insulina basal, arGLP-1 o iSGLT-2.
- Insulina: al añadir un iSGLT-2 no bajar la dosis de insulina de forma abrupta (precaución por acidosis láctica euglucémica).
- Al iniciar gliflozinas, puede ser necesario ajustar la dosis de diuréticos o antihipertensivos.

Figura 1. Propuesta de tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM2



*arGLP-1: solo financiados si IMC ≥ 30 kg/m². FGe: filtrado glomerular estimado. CV: cardiovascular. Met: metformina. iSGLT-2: gliflozinas. iDPP-4: gliptinas. SU: sulfonilureas. SAXA: saxagliptina

DESINTENSIFICAR EL TRATAMIENTO

El sobret ratamiento de la DM2 es frecuente en los ancianos frágiles pluripatológicos, con el consiguiente aumento de riesgo de efectos adversos, tales como la hipoglucemia, la hospitalización por errores médicos, así como una mayor carga de la enfermedad. La desintensificación del tratamiento es factible, se asocia con menos hipoglucemias, sin que se produzca deterioro del control glucémico³³.

Los objetivos de control glucémico deben revisarse regularmente y cuando cambia la situación de los pacientes debido a nuevas comorbilidades o un empeoramiento del pronóstico. El acrónimo DEINTENSIFY recoge una propuesta de las situaciones en que es importante revisar los objetivos del control glucémico³⁴:

| | | |
|----------|---------------------------|---|
| D | Dementia | Demencia, especialmente con patrones erráticos de alimentación o de comportamiento |
| E | Elderly | Edad avanzada, especialmente mayores de 80 años |
| I | Impaired renal function | Insuficiencia renal, particularmente enfermedad renal terminal |
| N | Numerous comorbidities | Numerosas comorbilidades, especialmente 5 o más |
| T | Tight glycaemic control | Control glucémico estricto, especialmente si HbA1c <7% |
| E | End of life | Fin de vida, con esperanza de vida inferior a un año |
| N | Nursing home residents | Pacientes institucionalizados con multimorbilidad |
| S | Significant weigh loss | Pérdida de peso significativa, no intencionada, indicativa de fragilidad |
| I | Inappropriate medications | Medicación inapropiada, especialmente insulina o SU |
| F | Frequent hypoglycaemia | Hipoglucemias frecuentes, especialmente con episodios que requieren asistencia médica |
| Y | Years long of diabetes | Años de evolución de la diabetes, especialmente si más de 20 años de evolución |

IDEAS CLAVE

- El tratamiento farmacológico de la DM2 requiere un enfoque individualizado, basado en los condicionantes clínicos, el nivel de hiperglucemia, las características de los distintos fármacos y el coste, y tiene como objetivo controlar la hiperglucemia y reducir el riesgo de complicaciones microvasculares y de complicaciones cardiovasculares y renales.
- Metformina sigue siendo el fármaco de elección (en monoterapia y en terapia combinada).
- En pacientes con enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca y ERC (si FGe >30 ml/min/1,73m²) la opción preferente como terapia añadida a metformina son las gliflozinas con efectos beneficiosos demostrados en los ECA realizados en esas poblaciones.
- Los arGLP-1 con efectos beneficiosos demostrados en los ECA-CV están especialmente indicados en pacientes con enfermedad cardiovascular o renal, cuando las gliflozinas están contraindicadas o desaconsejadas.
- En pacientes cuyo condicionante predominante es la obesidad se recomienda priorizar fármacos que disminuyen el peso (gliflozinas o arGLP-1), como terapia añadida a metformina.
- En personas con fragilidad o muy ancianas son aceptables objetivos menos estrictos de HbA1c (<8-8,5%). Las gliptinas, como terapia añadida a metformina, se consideran fármacos de elección debido a su fácil manejo y buena tolerancia.
- En personas con síntomas de hiperglucemia o hiperglucemias elevadas a pesar de ADNI, se recomienda insulina.
- En pacientes sin condicionantes clínicos predominantes y sin problemas de hipoglucemia, las SU (como gliclazida y glimepirida) son opciones efectivas y seguras, con amplia experiencia de uso y bajo coste.

Tabla 2. Antidiabéticos no insulínicos: presentaciones, posología, uso en insuficiencia renal y coste

| Principio activo | Marcas | Vía | Presentaciones | Tomas/día | Visado | Coste 28 días* | Dosis habitual | Insuficiencia renal (FGe) ml/min/1,73m ² | | | |
|--|---|-----|---|-----------------|----------------|------------------------------|--|---|-------------------|----------------|-----------------|
| | | | | | | | | Leve 50-60 | Moderada 45-50 | Grave 30-45 | Terminal <15 |
| BIGUANIDAS | | | | | | | | | | | |
| Metformina | Metformina EFG, Dianben® | VO | 850-1000 mg | 1-3 | NO | 2,56-3,47€ | > 2000 mg/día (máx: 3000 mg/ día) | 2000 mg | 2000 mg | 1000 mg | |
| αGLT-2 (GLIFLOZINAS) | | | | | | | | | | | |
| Empagliflozina | Jardiance® | VO | 10-25 mg | 1 | NO | 55,45 € | 10-25 mg/ día | Φ 10 mg | Φ | Φ | |
| Canagliflozina | Invokana® | VO | 100-300 mg | 1 | NO (300 SI) | 51,58 € (84,3 €) | 100-300 mg/día | Φ 100 mg | Φ 100 mg | Φ 100 mg | |
| Dapagliflozina | Forxiga® | VO | 10 mg | 1 | NO | 51,78 € | 10 mg/día | Φ 10 mg | Φ | Φ | |
| Ertugliflozina | Steglatro® | VO | 5-15 mg | 1 | NO | 47,46 € | 5-15 mg/ día | Φ 5 mg | Φ | Φ | |
| αGLP-1 | | | | | | | | | | | |
| Dulaglutida | Trulicity® | SC | 0,75-1,5 mg | 1 semanal | SI | 144,76 € | 0,75 (monot)-1,5 mg(comb)/ semanal | | | | |
| Liraglutida (#) | Victoza®, Saxenda® | SC | 18 mg/vial (dosificar 0,6-1,2-1,8 mg/día) | 1 | SI | 121,68-182,62 € | (inicio 0,6 mg) 1,2-1,8 mg/24h | | | | |
| Semaglutida | Ozempic® | SC | 0,25-0,5-1 mg | 1 semanal | SI | 144,76 € | 0,5-1 mg/semanal | | | | |
| Semaglutida oral (pendiente comarc) | Rybelsus® | VO | 3-7-14 mg | 1 | ? | ? | 7-14 mg/día | | | | |
| Lixisenatida | Lyxumia® | SC | 10-20 mcg | 1 | SI | 124,57 € | 20 mcg/día | | | | |
| Exenatida diaria | Byetta® | SC | 5-10 mcg | 2 | SI | 62,29-124,57 € | 5-10 mcg/12 h | | | | |
| Exenatida semanal | Bidureon® | SC | 2 mg | 1 semanal | SI | 93,34 € | 2 mg/semanal | | | | |
| αDPP-4 (GLIPTINAS) | | | | | | | | | | | |
| Sitagliptina | Januvia®, Ristaben®, Tesavel®, Xelevia® | VO | 25-50-100 mg | 1 | NO | 52,03 € | 100 mg/día | 100 mg | 100 mg | 50 mg | 25 mg |
| Linagliptina | Trajenta® | VO | 5 mg | 1 | NO | 52,03 € | 5 mg/día | | | | |
| Vildagliptina | Galvus®, Jaira®, Xiliarx® | VO | 50-100 mg | 1-2 (según FGe) | NO | 52,03 € | 50 mg/12 h | 50 mg/día | 50 mg/día | 50 mg/día | 50 mg/día |
| Alogliptina | Vipidia® | VO | 6,25-12,5-25 mg | 1 | NO | 44,76 € (11,19 y 22,39 €) | 25 mg/día | 25 mg | 12,5 mg | 6,25 mg | 6,25 mg |
| Saxagliptina | Onglyza® | VO | 2,5-5 mg | 1 | NO | 52,02 € | 5 mg/día | 5 mg | 5 mg | 2,5 mg | 2,5 mg |
| SULFONILUREAS | | | | | | | | | | | |
| Gliclazida | Gliclazida EFG®, Diamicon®, Guirike® | VO | 30-60 mg | 1 | NO | 5,22 € | 30-60 mg/día (máx: 120 mg/ día) | 30-60 mg | 30-60 mg | 30-60 mg | 30-60 (máx 120) |
| Glisentida | Staticum® | VO | 5 mg | 1-3 | NO | 4,50 € | 10-15 mg/día | monit | monit | | |
| Glipizida | Minodiab® | VO | 5 mg | 1-2 | NO | 3,45 € | 10-15 mg/día | monit | monit | | |
| Glimepirida | Glimepirida EFG®, Amaryl®, Roname® | VO | 2-4 mg | 1 | NO | 2,38 € | 2-4 mg/día (máx: 6 mg/ día) | monit | monit | monit | |
| Glibenclámda | Daonil®, Glucolon® | VO | 5 mg | 1-3 | NO | 1,17-3,43 € | 5-10 mg/día (máx: 120 mg/ día) | | | | |
| GLINIDAS | | | | | | | | | | | |
| Repaglinida | Repaglinida EFG®, Novonorm®, Prandin® | VO | 0,5-1-2 mg | 3 | NO | 5,59 € | 3 mg/día (máx toma: 4 mg/ máx día: 16 mg) | | | | |
| GLITAZONAS | | | | | | | | | | | |
| Pioglitazona | Actos, Glustin® | VO | 15 - 30 mg | 1 | SI | 30 € | 15-30 mg/día | | | | |

VO: vía oral. SC: vía subcutánea.

* Coste 28 días calculado para la Dosis habitual

Φ A pesar de que las fichas técnicas de las gliflozinas recomiendan no iniciar el tratamiento en pacientes con FGe por debajo de 60 ml/min/1,73 m² y suspender por debajo de 45 ml/min/1,73 m², el beneficio como protector renal se ha observado también en pacientes con FGe > 25-30 ml/min/1,73 m².

arGLP-1. Visado: restringido a pacientes con IMC >= 30 kg/m²

(#) Está comercializada una marca de liraglutida no financiada (Saxenda®), con la indicación aprobada de control de peso en adultos con IMC inicial ≥30 kg/m² (obesidad) o entre 27 kg/m² y 30 kg/m² (sobrepeso) que presenten al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Envase 5 plumas 18 mg/3 ml, PVP 283,05 €.

Asociaciones con MET: todas las gliptinas, todas las gliflozinas y pioglitazona, están disponibles en asociaciones con metformina (850 mg o 1000 mg/comprimido), de 2 tomas al día (dosis diaria total de MET: 1700 o 2000 mg).

A Patxi Ezkurra, médico de familia en el Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa) y Alfredo Yoldi, endocrinólogo en el Hospital Universitario Donostia (Gipuzkoa), por sus acertados comentarios y sugerencias

BIBLIOGRAFÍA

- Mata-Cases M, Artola-Menéndez S, Díez- Espino J, Ezkurra-Loiola P, Franch-Nadal J, García -Soidán F. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica [Internet]. 2020; 11:[41-76 pp.]. Available from: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>
- 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.
- Revisión de las gliflozinas: nuevas evidencias y lugar en terapéutica. *INFAC*. 2020;28(4):32-43. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_4_castellano_def.pdf
- Revisión de los arGLP-1 a la luz de los ensayos clínicos cardiovasculares. *INFAC*. 2020;28(5):45-56. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_5_castellano_def_CORREGIDO.pdf
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129-39.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;13(372).
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89.
- Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. 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 Diabetes*. 2020;9(20):30189-3.
- 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. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
- FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2016; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes>.
- 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.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
- Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(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. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155-66.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-28.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-32.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;43(Suppl 1):S111-S24.
- Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. [Management of hyperglycaemia with non-insulin drugs in adult patients with type 2 diabetes]. *Aten Primaria*. 2019;51(7):442-51.
- Gómez-Peralta F ESMF, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018 *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(10):611-24.
- Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. *Can J Diabetes*. 2020;44(7):575-91.

«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».

26. L.Regier BA ML, T Trischuk, J Bareham, L Lu. Anti-hyperglycemic diabetes agents in T2DM: Outcomes Comparison Summary Table. RxFiles [Internet]. 2021. Available from: <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Diabetes-Agents-Outcomes-Comparison-Summary-Table.pdf>.
27. Wexler D. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. . In: UpToDate® Post TW, ed UpToDate 2020.
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Fichas técnicas. 2020; Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
29. Buse JB, 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). Diabetes Care. 2020;43(2):487-93.
30. Grupo de Trabajo Uso Adecuado del Medicamento en Diabetes. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultado en Salud. Servicio Andaluz de Salud. Recomendaciones para la selección del tratamiento farmacológico en diabetes mellitus tipo 2. 2020. Available from: <https://www.semergenandalucia.org/docs/noticias/mellitosTipo2.pdf>.
31. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, Jr., et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol. 2018;72(24):3200-23.
32. 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). Diabetes Care. 2018;41(12):2669-701.
33. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Deintensification of hypoglycaemic medications-use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2018;32(4):444-50.
34. Hambling CE, Khunti K, Cos X, Wens J, Martinez L, Topsever P, et al. Factors influencing safe glucose-lowering in older adults with type 2 diabetes: A PeRsOn-centred ApproaCh To IndiVidualisEd (PROACTIVE) Glycemic Goals for older people: A position statement of Primary Care Diabetes Europe. Prim Care Diabetes. 2019;13(4):330-52.

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 atención primaria de su OSI o CEVIME – tel. 945 01 92 66 – e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Andere Egireun, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^º 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

