

# Pautas para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

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

31 de julio de 2017

## **Autoría y colaboraciones**

### **Expertos clínicos**

Javier Ena Muñoz, Sociedad Española de Medicina Interna

Vicente Gasull Molinera, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

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

Asunción Iturralde Llore, Sociedad Española de Medicina General

Roberto Izquierdo Maria, Sociedad Valenciana de Farmacéuticos de Atención Primaria

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

Jorge Navarro Pérez, Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria

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

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

### **Oficina técnica**

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

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

### **Dirección**

Carlos Fluixà Carrascosa, Subdirección General de Planificación y Organización Asistencial, Dirección General de Asistencia Sanitaria, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

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

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

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

José Manuel Ventura Cerdá, Subdirección General de Optimización e Integración, Dirección General de Farmacia, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

## Indice

	<b>Página</b>
<b>1. Introducción</b>	4
<b>2. Metodología</b>	6
<b>3. Objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus en el ámbito de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública</b>	7
<b>4. Objetivos de control de hemoglobina glicosilada</b>	8
<b>5. Características de los fármacos hipoglucemiantes orales</b>	9
<b>6. Recomendaciones farmacoterapéuticas</b>	
6.1. Tratamiento farmacológico de inicio, monoterapia	11
6.2. Doble terapia farmacológica	12
6.3. Triple terapia farmacológica	12
6.4. Insulinoterapia	14
<b>7. Situaciones especiales</b>	
7.1. Pacientes con enfermedad renal crónica grave	15
7.2. Pacientes mayores de 75 años o con fragilidad	18
7.3. Pacientes con obesidad	20
7.4. Pacientes con enfermedad cardiovascular	21
<b>8. Coste de los fármacos hipoglucemiantes orales</b>	
8.1. Coste anual de los fármacos en monoterapia	22
8.2. Coste anual de los fármacos en doble terapia	23
8.3. Coste anual de los fármacos en triple terapia	24
	25

## Bibliografía

## 1. Introducció

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

En la línea estratégica 2, *Orientación hacia la cronicidad y hacia los resultados en salud para incrementar la esperanza de vida en buena salud*, se incluye entre otros objetivos, frenar la tendencia creciente en diabetes y para ello, se definen acciones como la implantación e implementación del Plan para la Asistencia Integral al paciente diabético en la Comunitat Valenciana.

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

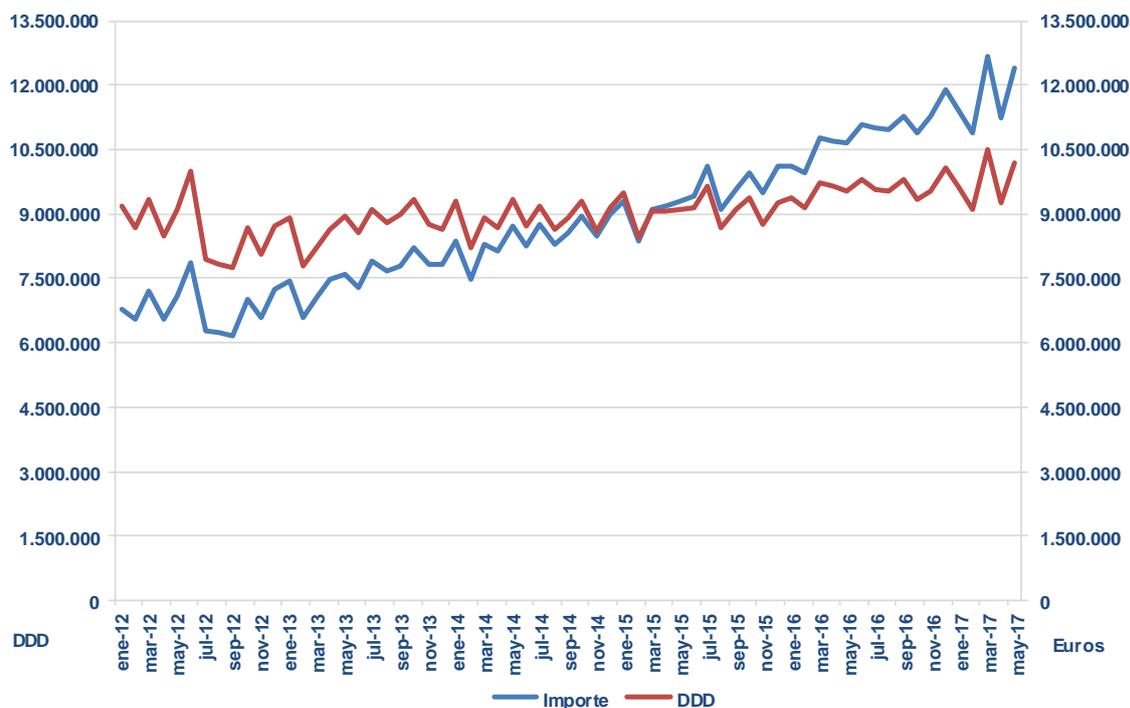
La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), es una enfermedad crónica con gran impacto en la morbi-mortalidad y en el consumo de recursos sanitarios. Su manejo es complejo y requiere de un enfoque individualizado en el que deben considerarse la promoción de estilos de vida saludables, la educación sanitaria,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

Actualmente, el vademécum de fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo las insulinas, está compuesto por ocho grupos terapéuticos clasificados según su mecanismo de acción, por lo que las posibilidades para el manejo terapéutico de la DM 2 son múltiples.

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

Otra consecuencia, es que el gasto en fármacos para el tratamiento de la diabetes se ha duplicado en los últimos 5 años, debido principalmente a un claro desplazamiento de la prescripción hacia los fármacos de más reciente comercialización.

**Figura 1. Evolución del consumo de fármacos hipoglucemiantes orales en la Comunitat Valenciana**



Fuente de información: ALUMBRA – Productos Farmacéuticos - RELE 1, Dispensación en Oficina de Farmacia  
 DDD, dosis diarias definidas de fármacos antidiabéticos orales  
 Importe, importe mensual asociado a las prescripciones de fármacos antidiabéticos orales

Por todos estos motivos, la Dirección General de Asistencia Sanitaria y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, han considerado necesario desarrollar herramientas de ayuda dirigidas a facilitar la toma de decisiones en el tratamiento farmacológico de la DM 2. Con esta finalidad se ha desarrollado este documento de pautas para el manejo terapéutico en diabetes, proyecto realizado por un grupo de expertos clínicos.

El objetivo de este documento es establecer recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la DM 2 en el ámbito de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.

## 2. Metodología

Para la elaboración de este documento se ha contado con el apoyo del Instituto Médico Valenciano, que ha propuesto a expertos clínicos de las principales sociedades científicas valencianas especialmente vinculadas a la diabetes, su participación en colaboración con la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.

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

- Estándares para la atención médica en diabetes elaboradas por la American Diabetes Association (ADA), 2017  
(disponible en:  
[http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement\\_1.D\\_C1/DC\\_40\\_S1\\_final.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.D_C1/DC_40_S1_final.pdf))
- Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica, 2014  
(disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v34n1/especial2.pdf>)
- Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano, 2013  
(disponible en <http://bit.ly/2uqAawq>)
- Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC  
(disponible en <http://bit.ly/2urxiPM>)
- Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular elaborado por la Sociedad Española de Cardiología, 2016  
(disponible en:  
[http://secardiologia.es/images/secciones/riesgo/actualizacionTratamientoAntidiabetic\\_o2016.pdf](http://secardiologia.es/images/secciones/riesgo/actualizacionTratamientoAntidiabetic_o2016.pdf))

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

- Promocionar hábitos dietéticos y estilos de vida saludables en todas las etapas del tratamiento.
- Establecer recomendaciones dietéticas para reducir el peso en personas con Índice de Masa Corporal (IMC) superior o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>.
- Definir objetivos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) basados en evaluaciones individualizadas de los pacientes. Evaluar cada 3-6 meses para realizar los ajustes necesarios del tratamiento.
- Evitar la hipoglucemia.
- Evitar la ganancia de peso.
- Valorar los beneficios y riesgos de los fármacos especialmente en pacientes de edad avanzada.
- Mejorar la calidad de vida mediante la prevención de las complicaciones micro y macrovasculares.

## 4. Objetivos de control de HbA1c

Para la mayoría de personas con DM 2, las cifras objetivo de control glucémico deben ser inferiores a 7% de HbA1c, aunque deben individualizarse teniendo en cuenta la situación clínica de los pacientes.

Pueden considerarse objetivos de HbA1c inferiores a 6,5%:

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

Pueden considerarse objetivos de HbA1c entre 7,5% y 8%:

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

Pueden considerarse objetivos de HbA1c entre 8% y 9%:

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

## 5. Características de los fármacos hipoglucemiantes orales

	BIGUANIDAS	SULFONILUREAS	GLINIDAS	GLITAZONAS	INHIBIDORES $\alpha$ GLUCOSIDASAS	IDPP4	Ar GLP1	ISGLT2
<b>PRINCIPIOS ACTIVOS</b>	Metformina	Glibenclamida Gliclazida Glimepirida Glipizida Glisentida	Repaglinida Nateglinida <i>(visado inspección)</i>	Pioglitazona	Acarbosa Miglitol	Alogliptina Linagliptina Saxagliptina Sitagliptina Vildagliptina	Albiglutida Dulaglutida Exenatida Liraglutida Lixisenatida	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina
<b>PAUTA (Dosis habitual)</b>	850-2.550 mg (1 a 3 tomas)	Glibenclamida 2,5-15 mg (1 a 3 tomas) Gliclazida 30-120 mg (una toma) Glimepirida 1-6 mg (una toma) Glipizida 2,5-20 mg (1 a 2 tomas) Glisentida 2,5-20 mg (1 a 2 tomas)	Repaglinida 1,5-6 mg (3 tomas) Nateglinida 180-360 mg (3 tomas)	15-45 mg (1 toma)	Acarbosa 150-300 mg (3 tomas) Miglitol 150-300 mg (3 tomas)	Alogliptina 6,25-25 mg (1 toma) Linagliptina 5 mg (1 toma) Saxagliptina 5 mg (1 toma) Sitagliptina 100 mg (1 toma) Vildagliptina 50-100 mg (1-2 tomas)	Albiglutida 30 mg/semana Dulaglutida 1,5 mg/semana <i>(<math>\geq 75</math> años, considerar dosis inicial 0,75 mg/semana)</i> Exenatida diaria Inicial 5 mcg/12h Manten 10mcg/12h Exenatida semanal 2 mg/semana Liraglutida Inicial 0,6 mg/24 h Manten 1,2 mg/24h Lixisenatida Inicial 10 mcg/24 h Manten 20 mcg/24h	Canagliflozina 100-300 mg (1 toma) Dapagliflozina 10 mg (1 toma) Empagliflozina 10-25 mg (1 toma)
<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>	↓ producción hepática de glucosa	↑secreción insulina	↑secreción insulina	↑sensibilidad a insulina	Enlentecen la absorción/ digestión intestinal de hidratos de carbono	↑secreción insulina ↓ secreción glucagón	↑producción y secreción insulina ↓ secreción glucagón Retraso vaciamiento gástrico ↑ saciedad	Bloqueo de la reabsorción de glucosa por el riñón, produciendo glucosuria
<b>REDUCCIÓN HbA1c</b>	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	INTERMEDIA	INTERMEDIA*	ALTA	INTERMEDIA*
<b>RIESGO DE HIPOGLUCEMIA</b>	BAJO	MODERADO (Menor GLICLAZIDA)	MODERADO (Si no ingesta)	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
<b>EFECTO SOBRE EL PESO</b>	NEUTRO PÉRDIDA	AUMENTO	AUMENTO	AUMENTO	NEUTRO	NEUTRO	PÉRDIDA	PÉRDIDA

	BIGUANIDAS	SULFONILUREAS	GLINIDAS	GLITAZONAS	INHIBIDORES $\alpha$ GLUCOSIDASAS	IDPP4	Ar GLP1	ISGLT2
<b>PRECAUCIONES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos gastrointestinales (diarrea, molestias abdominales). Administrar con alimentos y titulación lenta de dosis.</li> <li>- Déficit vitamina B12</li> <li>- ↓ dosis si FGe &lt; 45 ml/min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se debe considerar el riesgo hipoglucemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FGe &lt; 30 ml/min</li> <li>- Inhibidores CYP2C8/CYP3A4 trimetoprim, rifampicina, azoles, claritromicina, ciclosporina, clopidogrel.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo de fracturas (sobre todo en mujeres)</li> <li>- ↑ LDL colesterol</li> <li>- Edema macular si paciente notifica alteración de la agudeza visual</li> <li>- Uso concomitante con rifampicina o gemfibrozilo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso de hipoglucemia debe utilizarse glucosa para corregirla y no otros carbohidratos más complejos (como disacáridos o polisacáridos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historial de pancreatitis y cálculos biliares</li> <li>- Insuficiencia cardíaca (alogliptina, saxagliptina, vildagliptina)</li> <li>- ↓ dosis FGe ≤ 50ml/min (excepto linagliptina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancreatitis o efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)</li> <li>- Historial de gastroparesia, cálculos biliares, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis</li> <li>- Anticoagulantes orales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ketoacidosis</li> <li>- Deshidratación (edad avanzada, combinación antiHTA). No recomendado con diuréticos del asa</li> <li>- Osteoporosis y fracturas osteoporóticas (canagliflozina)</li> <li>- Neoplasia de vejiga, mama y próstata (dapagliflozina)</li> <li>- No recomendado si infección urinaria/genital recurrente</li> <li>- Incremento del riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores (confirmado para canagliflozina, no puede descartarse para empagliflozina y dapagliflozina).</li> </ul>
<b>CONTRA INDICACIONES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo de hipoxia tisular.</li> <li>- FGe &lt; 30ml/min</li> <li>- Insuficiencia hepática moderada / grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gliclazida/glipizida: FGe &lt; 45 ml/min</li> <li>- Glimepirida glibenclamida glisentida FGe &lt; 60 ml/min</li> <li>- Insuficiencia hepática grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia hepática grave</li> <li>- Uso concomitante con gemfibrozilo, Ar GLP-1 o sulfonilureas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia hepática</li> <li>- Insuficiencia cardíaca (NYHA I-IV)</li> <li>- Cáncer de vejiga</li> <li>- Hematuria macroscópica no filiada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción intestinal, predisposición a la misma y otros procesos abdominales</li> <li>- FGe &lt; 25 ml/min</li> <li>- Insuficiencia hepática grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia hepática grave (alogliptina vildagliptina: monitorización hepática periódica)</li> <li>- Historial de cáncer de páncreas</li> <li>- Combinación con ArGLP1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FGe &lt; 30 ml/min (exenatida LP si FGe &lt; 50ml/min)</li> <li>- Insuficiencia hepática grave (liraglutida)</li> <li>- Cáncer de páncreas, medular de tiroides o MEN2 (<i>Alerta FDA</i>)</li> <li>- Combinación con glinidas o IDPP4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FGe &lt; 45 ml/min (no recomendado canagliflozina y empagliflozina)</li> <li>- FGe &lt; 60 ml/min (no recomendada dapagliflozina)</li> <li>- Insuficiencia hepática grave (canagliflozina, empagliflozina)</li> </ul>
<b>COSTE TTO AÑO (en €) respecto a METFORMINA</b>	40 € (2 gramos)	x1-2 MET	x2 MET	x10 MET	x4-6 MET	x13-17 MET	x37-63 MET	x12-19 MET

\* El descenso de HbA1c cuando se compara IDPP-4 e ISGLT-2 es similar. En algunos trabajos se ha observado que si la HbA1c al inicio es >8-8.5%, el descenso de HbA1c es superior en los pacientes tratados con ISGLT-2, aunque no hay ensayos diseñados para estudiar este aspecto.

ArGLP1: agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1, FGe: filtrado glomerular estimado, IDPP4: inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4, ISGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

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

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

## **6. Recomendaciones farmacoterapéuticas**

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

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

### **6.1. Tratamiento farmacológico de inicio, monoterapia**

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

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

## 6.2. Doble terapia farmacológica

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

Las distintas combinaciones de fármacos antidiabéticos orales (ADO) con metformina producen reducciones de la HbA1c mayores que el tratamiento con metformina en monoterapia.

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

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

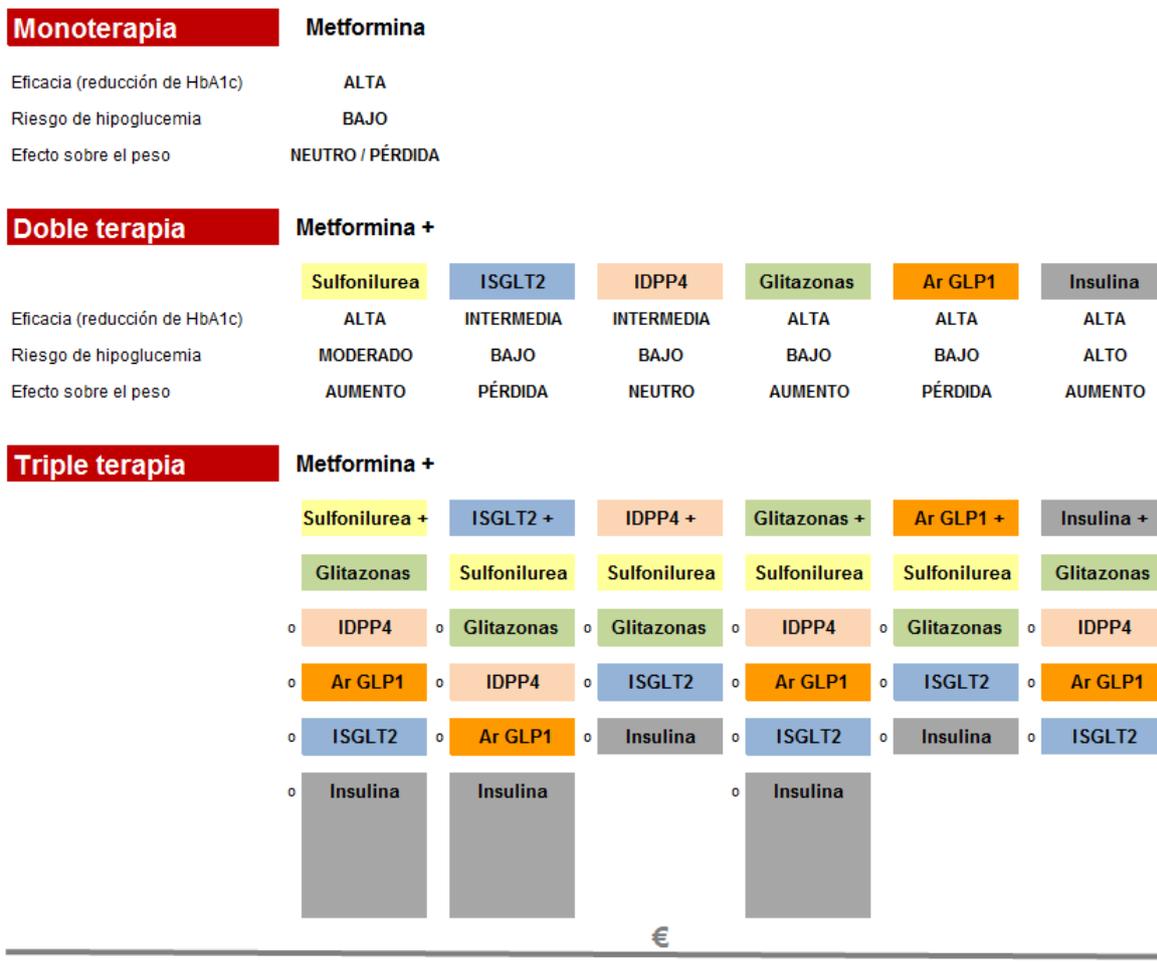
La elección del segundo fármaco hipoglucemiante debe realizarse con un enfoque centrado en el paciente teniendo en cuenta la eficacia, riesgo de hipoglucemias, efectos sobre el peso y otros efectos adversos, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes, además del coste.

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

## 6.3. Triple terapia farmacológica

Cuando el control con dos fármacos sea insuficiente, puede añadirse un tercero (triple terapia oral), un Ar GLP-1 en pacientes con obesidad o bien insulina basal.

**Figura 2. Tratamiento farmacológico de la DM 2**



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

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

## 6.4. Insulinoterapia

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

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

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

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

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

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

## 7. Situaciones especiales

### 7.1. Pacientes con enfermedad renal crónica grave (estadios 4 y 5)

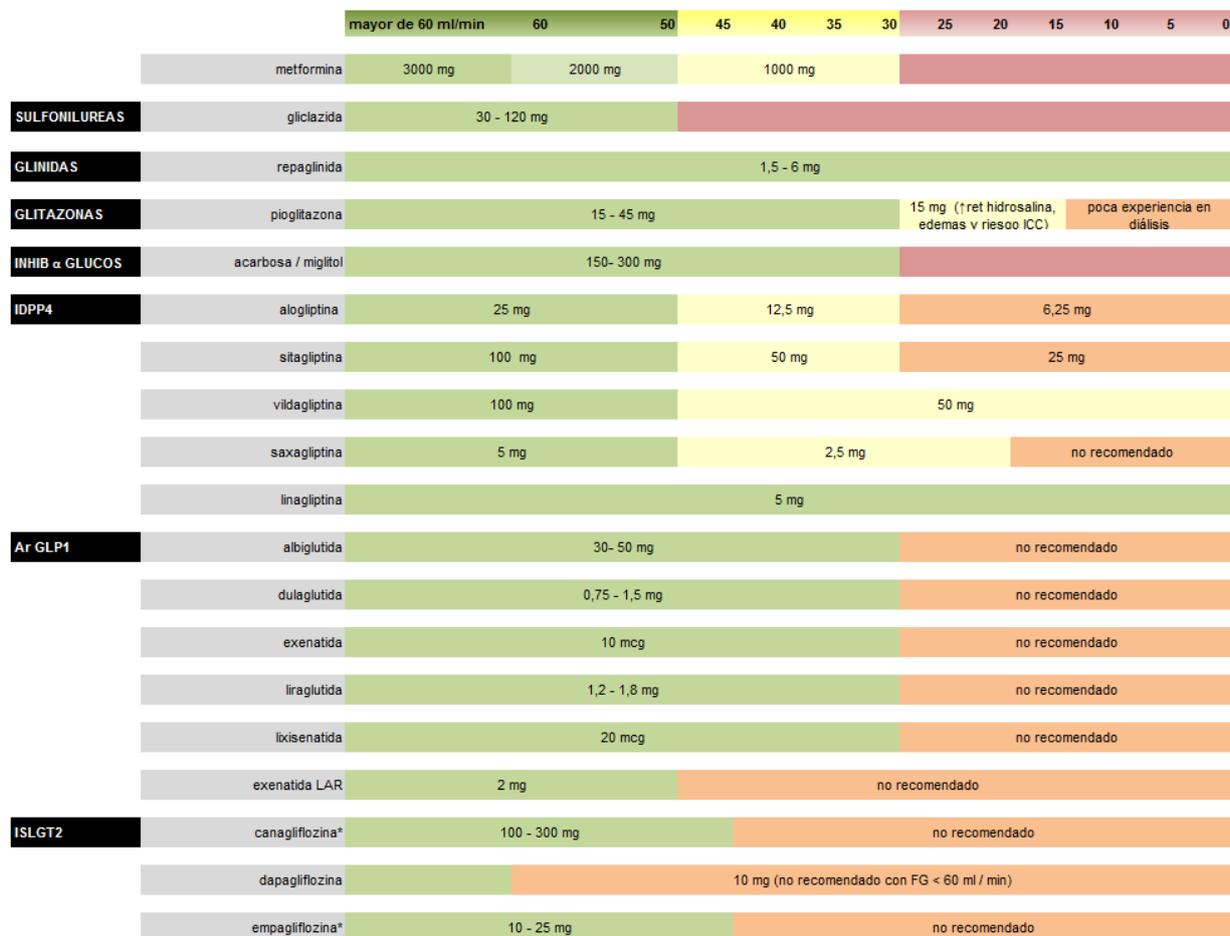
El uso de metformina está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular (FG) inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En esta situación clínica, se recomienda utilizar IDPP4 como primera opción de tratamiento, con ajuste de dosis cuando proceda.

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

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

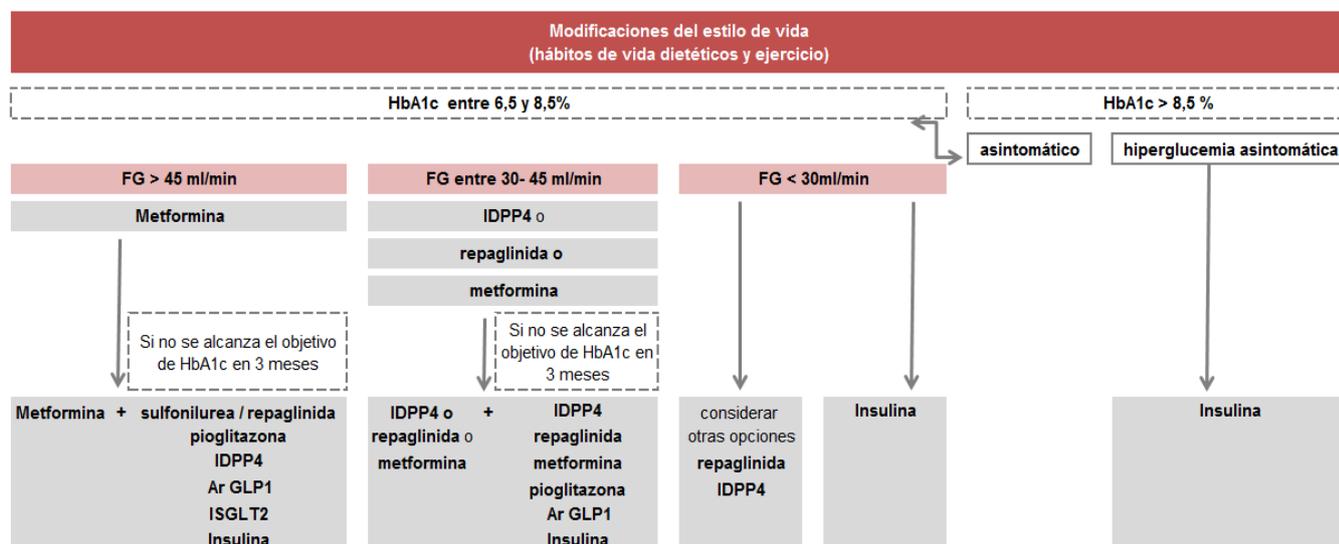
**Figura 3. Utilización de fármacos hipoglucemiantes orales según función renal**



\*No iniciar tratamiento si FG < 60 ml/min. Suspender si FG < 45 ml/min.

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

**Figura 4. Tratamiento farmacológico de la DM 2 en pacientes con enfermedad renal crónica grave**



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

## 7.2. Pacientes mayores de 75 años o con fragilidad

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

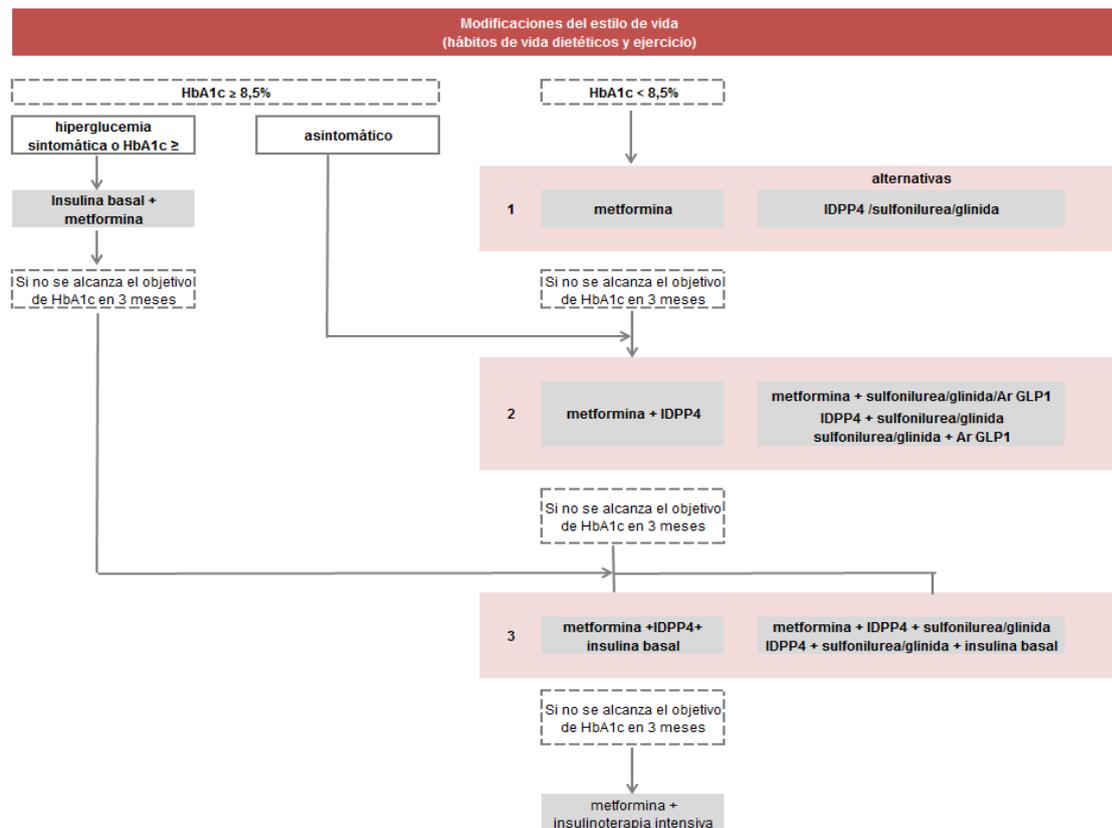
Se recomienda utilizar metformina como primera opción de tratamiento, aunque debe realizarse una estrecha valoración y monitorización de la función renal.

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

Si fracasa la doble terapia oral (metformina combinada con un IDPP-4) puede valorarse la triple terapia oral con repaglinida, si bien es preferible indicar la insulinización con análogos de insulina basal.

Pese a la limitada la experiencia de los Ar GLP1 en población anciana, estos fármacos representan una opción razonable en aquellos ancianos no frágiles con un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Figura 5. Tratamiento farmacológico de la DM 2 en pacientes ancianos**



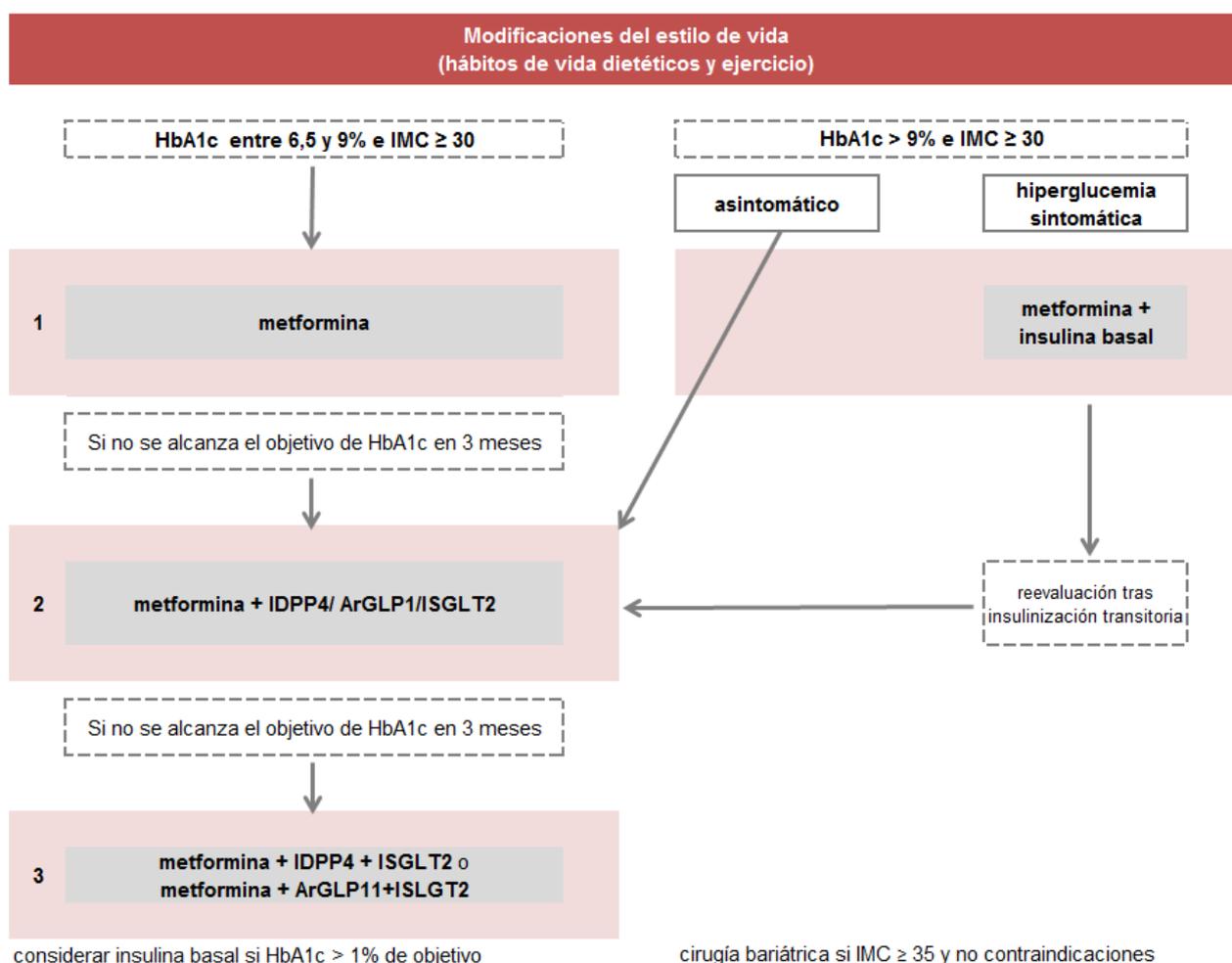
Fuente: Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Med Clin (Barc). 2013; 140:134.e1-134 e.12

### 7.3. Pacientes con obesidad

En general no son aconsejables los fármacos que incrementan el peso corporal (sulfonilureas, repaglinida, pioglitazona e insulina) y se debe dar preferencia a los que presentan un efecto neutro (metformina o IDPP4) o de pérdida (ISGLT2 o Ar GLP1).

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

**Figura 6. Tratamiento farmacológico de la DM 2 en pacientes con obesidad**



#### **7.4. Pacientes con enfermedad cardiovascular**

Recientemente se han publicado cuatro estudios de seguridad cardiovascular (EMPA-REG con empagliflozina, CANVAS con canagliflozina, LEADER con liraglutida, SUSTAIN-6 con semaglutida) que modifican el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular o que ya han presentado un evento cardiovascular, priorizando en este tipo de pacientes fármacos de dos grupos terapéuticos (ISGLT2 y Ar GLP1), por su potencial beneficio, teniendo en cuenta los niveles de filtrado glomerular de los pacientes y respetando las precauciones y contraindicaciones.

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

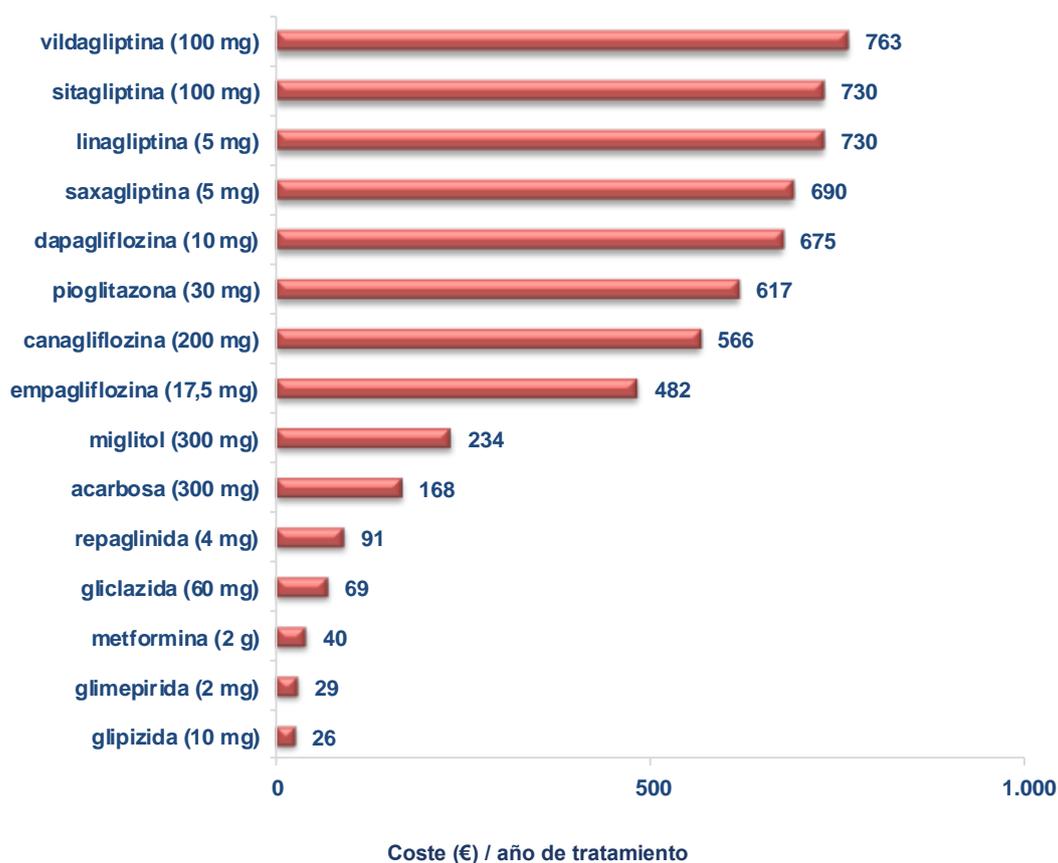
## 8. Coste de los antidiabéticos orales

### 8.1. Coste anual de los fármacos en monoterapia

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

Para el cálculo del coste se ha utilizado el importe por Dosis Diaria Definida (DDD).

La DDD es unidad internacional de medida, definida por la OMS, utilizada para realizar una aproximación al grado de exposición poblacional de un fármaco. Se define como la dosis media diaria de un fármaco cuando se utiliza para su indicación principal.

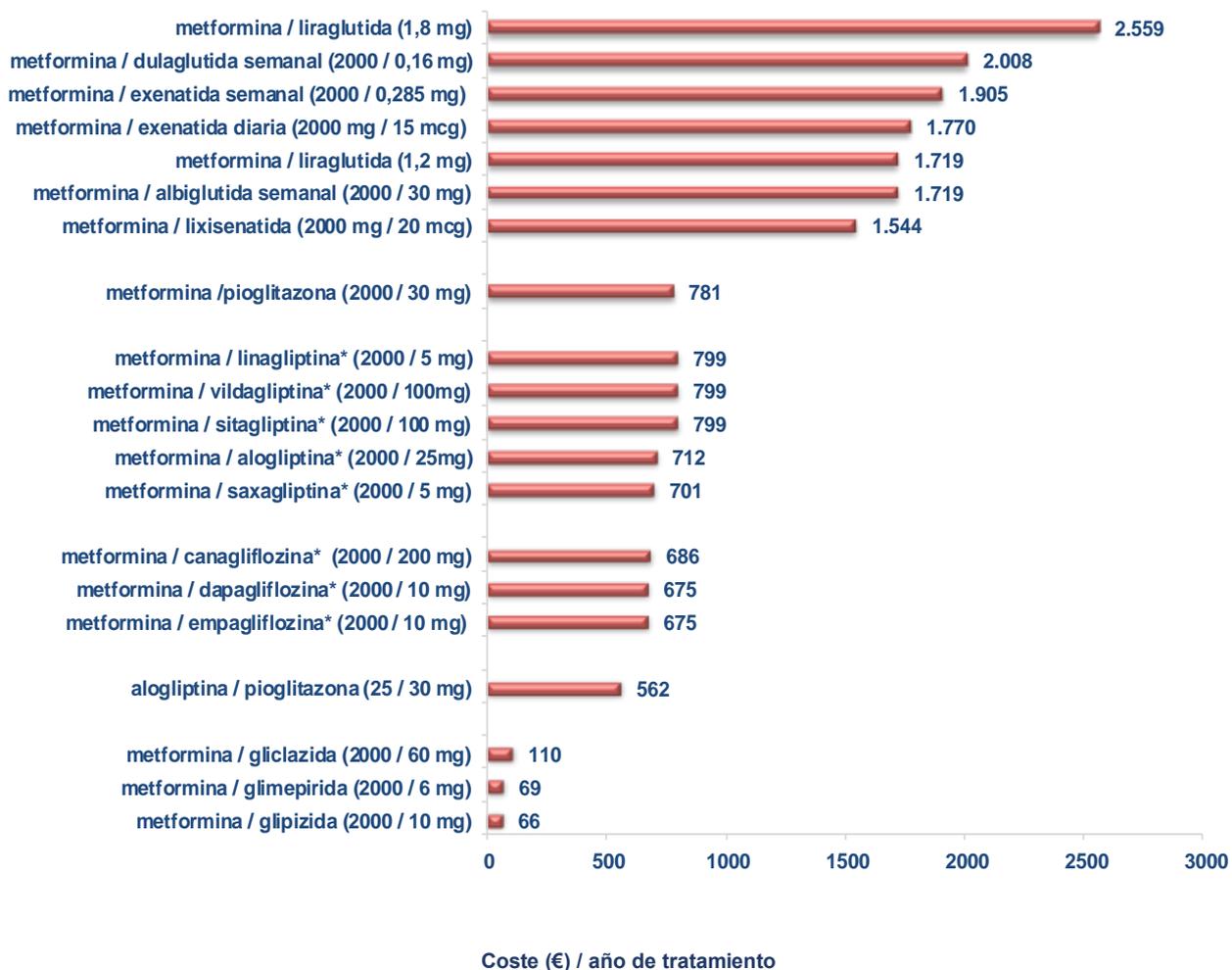


Fuente de información: ALUMBRA – Productos Farmacéuticos - RELE 1, Dispensación en Oficina de Farmacia

## 8.2. Coste anual de los fármacos en doble terapia

Para el cálculo del coste anual de los fármacos en doble terapia se ha considerado el importe por DDD en el caso de asociaciones de dos fármacos que se encuentran autorizadas y comercializadas.

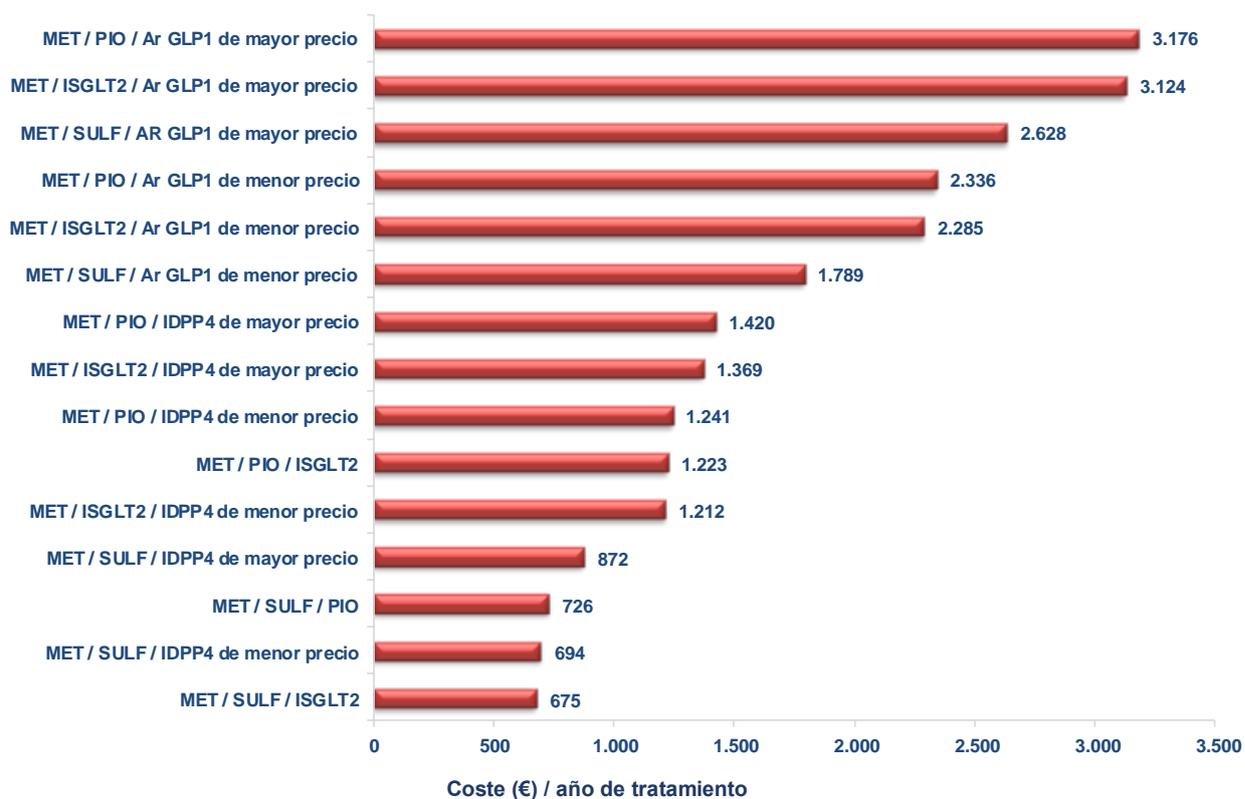
Para el resto de combinaciones, se han utilizado el importe por DDD de cada uno de los principios activos por separado.



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

### 8.3. Coste anual de los fármacos en triple terapia

Para el cálculo del coste anual de la triple terapia se han utilizado el importe por DDD de cada uno de los principios activos por separado.



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

## Bibliografía

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care 2017. [http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement\\_1](http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1).
- R Gómez-Huelgas, A Martínez-Castelao, S Artola, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Med Clin (Barc). 2014; 142: 85.e1–85.e10.
- R Gómez Huelgas, J Díez-Espino, F Formiga, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Med Clin (Barc). 2013; 140: 134.e1-134.e12.
- R Gómez-Huelgas, F Gómez-Peralta, L Carrillo Fernández, et al. Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. Rev Clin Esp. 2015; 215: 505-514.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015. 26; 373: 2117-2128.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375: 311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375: 1834-1844.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffee KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N England J Med. 2017 doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358: 2560–72.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013; 369: 1317–1326.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; 369: 1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232–242.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015; 373: 2247-2257.
- Roden M, Weng J, Eilbarcht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013; 1: 208-219.
- Lewin A, DeFronzo RA, Pate S, et al. Initial Combination of Empagliflozin and Linagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38: 394–402.
- DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of Empagliflozin and Linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care 2015; 38: 384–393.
- Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. Diabetes Care. 2015; 38: 376-383.
- Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea. Diabetes Care. 2013; 36: 2508-2515.