

Antidiabéticos en el tratamiento de la DM2: ¿Qué sabemos?

N.º 26 | Noviembre de 2020

ISSN: 1988-4184

ÍNDICE	Difusos	83	14	129	15	55	14	134	16	184
INTRODUCCIÓN										
PREScripción DE ANTIDIABÉTICOS ORALES		114	14	—	—	78	14	146	16	185
• Situación en las Islas Baleares										
OBJETIVO DE CONTROL GLUCÉMICO	Difusos	112	14	120	14	78	14	156	20	198
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS										
• Nuevas terapias y complejidad en la toma de decisiones		109	25	95	14	64	14	126	14	179
• Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico										
UN REPASO DE LOS DISTINTOS GRUPOS FARMACOLÓGICOS										
PACIENTES ANCIANOS Y DESPRESCRIPCIÓN										
SEGURIDAD CARDIOVASCULAR										
CONCLUSIONES										
BIBLIOGRAFÍA										

Introducción

La diabetes *mellitus* es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la elevación de la glucemia a causa del déficit de producción de insulina y/o la resistencia a la acción de la insulina. Es un problema creciente de salud pública, pues en las últimas décadas han aumentado sin pausa el número de casos: en todo el mundo se ha pasado de 108 millones de casos en adultos en 1980 a 425 millones en 2019 (1). Asimismo, la prevalencia mundial de la diabetes en la población adulta casi se ha duplicado desde 1980, ya que ha crecido del 4,7 % al 8,5 %. En España, la prevalencia de la diabetes también ha aumentado de manera considerable: prácticamente se ha doblado entre 1993 (4,1 %) y 2017 (7,8 %) (2).

La diabetes *mellitus* de tipo 1 (DM1) y la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2) son las dos clasificaciones más comunes de la diabetes. La DM2 es la forma más frecuente de diabetes y suele asociarse con la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial y los niveles altos de lípidos. Además, la DM2 se asocia también a una alta morbilidad y mortalidad. Los pacientes con diabetes desarrollan complicaciones a largo plazo, entre ellas las siguientes: enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, retinopatía, nefropatía y neuropatía.

La educación del paciente en el seguimiento de una dieta adecuada y el aumento de la actividad física es un aspecto fundamental en el cuidado de la diabetes. Sin embargo, cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes para controlar la glucemia, está indicado usar fármacos antidiabéticos orales (3). El objetivo de este boletín es revisar los distintos grupos de antidiabéticos disponibles para tratar la DM2 teniendo en cuenta su efectividad y su seguridad, y a la vez establecer recomendaciones sobre su prescripción y desprescripción.

Prescripción de antidiabéticos orales

En España, el uso de antidiabéticos orales e insulina ha aumentado en los últimos años (2). Este incremento puede ser debido al aumento de la prevalencia de la enfermedad, al aumento de los factores de riesgo (obesidad, sedentarismo...), al envejecimiento de la población o al mayor número de pacientes en las fases avanzadas de la enfermedad que necesitan varios fármacos para controlarla. Asimismo, en los últimos años han aparecido diferentes grupos terapéuticos con mecanismos de acción novedosos, como los fármacos reguladores de las incretinas (inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4 [iDPP-4]), agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1 (aGLP-1) y los inhibidores del cotransportador sodio-

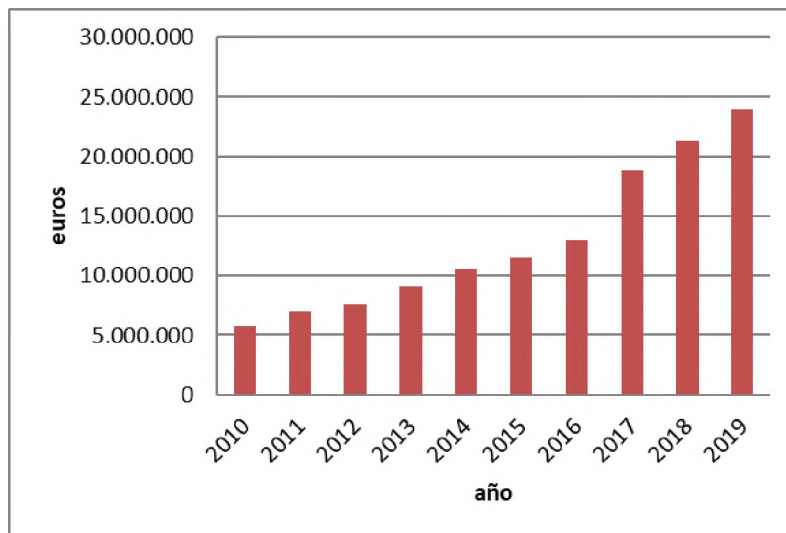
glucosa de tipo 2 (iSGLT-2). Estos antidiabéticos nuevos están desplazando a otros más antiguos, como las sulfonilureas, las glinidas o las glitazonas.

Situación en las Islas Baleares

La situación en las Islas Baleares es similar a la del resto del estado. El importe gastado anualmente en hipogluce-

miantes orales no insulínicos aumenta año tras año, como se observa en la figura 1. Del mismo modo, el aumento del gasto farmacéutico en hipoglucemiantes orales está también relacionado con el incremento de la prescripción de los nuevos antidiabéticos, pues estos presentan un coste más alto que los tratamientos más clásicos.

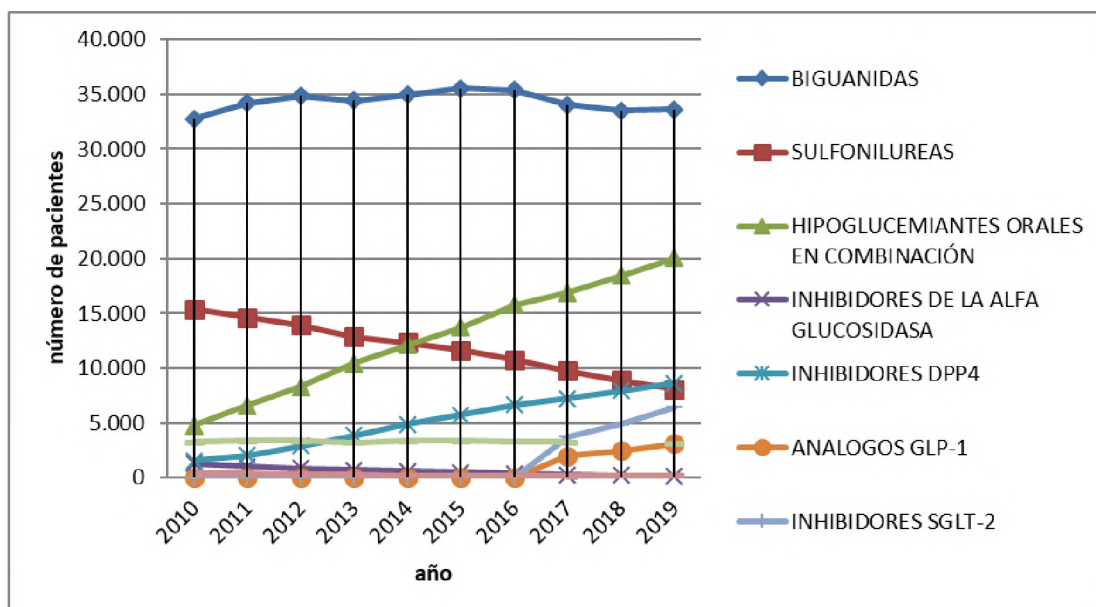
Figura 1. Importe anual de hipoglucemiantes orales no insulínicos en las Islas Baleares



En las Islas Baleares, actualmente los fármacos que más se prescriben —después de la metformina— son los iDPP-4 (figura 2). Además, se observa un desplazamiento de la prescripción de sulfonilureas hacia los nuevos antidiabéticos y se aumenta notablemente la prescripción de los iSGLT-2 y los aGLP-1. Este crecimiento en detrimento de otros grupos farmacológicos podría deberse a que se

han promovido como medicamentos más seguros que los anteriores, a su probabilidad menor de producir hipoglucemias y al hecho de que tienen un efecto neutro o beneficioso sobre el peso. Además, algunos de ellos se han comercializado en presentaciones asociadas a la metformina, lo cual puede facilitar el cumplimiento terapéutico (3).

Figura 2. Evolución del consumo de antidiabéticos orales en las Islas Baleares en el periodo 2010-2019



Objetivo de control glucémico

La guía de la *American Diabetes Association* de 2020 (4) recomienda un valor objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferior al 7 % para reducir el riesgo de complicaciones, e indica que un control más exigente (6,5 %) puede ser aceptable si se puede lograr con seguridad, sin hipoglucemia significativa u otros efectos adversos relacionados con el tratamiento. No obstante, es necesario planificar e individualizar estos objetivos en función de las características del paciente para evitar las hipoglucemias.

Los objetivos de la HbA1c menos estrictos (< 8,0 %) pueden ser apropiados para pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, complicaciones microvasculares o macrovasculares, comorbilidad grave o diabetes de duración larga con dificultad para cumplir el objetivo.

Respecto a la monitorización, esta guía recomienda medir la HbA1c al menos dos veces al año en pacientes que cumplen los objetivos del tratamiento y tienen un control glucémico estable. Hay que medirla trimestralmente en

Tabla 1. Objetivo de control glucémico individualizado (4)

Grupo de pacientes	Objetivo HbA1C
La mayoría de los adultos (se excluyen las embarazadas)	< 7 %
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> – Duración corta de la diabetes – DM2 controlada con cambios en el estilo de vida o con metformina en monoterapia – Esperanza de vida larga – Sin enfermedades cardiovasculares 	< 6,5 %
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> – Historia de hipoglucemias graves – Esperanza de vida limitada o edad avanzada – Complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas – Comorbilidades – Diabetes de duración larga y/o de control difícil – Múltiples tratamientos antidiabéticos (incluida la insulina) 	< 8 %

los pacientes cuyo tratamiento haya cambiado o que no cumplan los objetivos glucémicos.

Según las recomendaciones de la guía NICE (5), hay que medir los niveles de la HbA1c en estos intervalos:

- Intervalos de 3 a 6 meses (adaptados a las necesidades individuales), hasta que la HbA1c se estabilice en la terapia sin cambios.
- Intervalos de 6 meses una vez que el nivel de la HbA1c y la terapia hipoglucemiante se hayan estabilizado.

Tratamiento farmacológico: fármacos antidiabéticos

Nuevas terapias y complejidad en la toma de decisiones

El tratamiento farmacológico se establece de manera escalonada y la elección del fármaco debe basarse en la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad, además de tener en cuenta las comorbilidades del paciente, la medicación concomitante y las indicaciones autorizadas (5).

La metformina, si no está contraindicada, sigue siendo el tratamiento de primera elección recomendado en el momento del diagnóstico a causa de su perfil de seguridad y a su probable beneficio cardiovascular (4, 5, 6). Cuando no se alcanza el objetivo de control glucémico establecido se recomienda intensificar el tratamiento añadiendo otro agente hipoglucemiante.

En la última década se han multiplicado las opciones del tratamiento farmacológico para la DM2, con lo cual se ha permitido una individualización mayor. Sin embargo, la

terapia combinada que antes se reducía a dos agentes se ha multiplicado y llega a incorporar hasta tres o cuatro fármacos. Todo ello ha incrementado claramente la complejidad del tratamiento farmacológico, aunque sin observar una mejora en el control glucémico.

Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico

Cuando las medidas dietéticas y los cambios en el estilo de vida no son suficientes para alcanzar el objetivo terapéutico, se aconseja iniciar el tratamiento farmacológico de la DM2 en los 3-6 meses desde el diagnóstico.

El tratamiento farmacológico de inicio recomendado es la metformina, puesto que tiene una larga experiencia de uso y se ha asociado a la reducción de la morbilidad cardiovascular respecto de la monoterapia con sulfonilureas (4, 7, 8, 9). No obstante, hay que considerar usar una sulfonilurea de segunda generación como tratamiento inicial cuando la metformina esté contraindicada o no se tolere (5, 7, 10, 11). Cabe mencionar que, como tratamiento inicial, no se ha demostrado que otros agentes farmacológicos sean superiores a la

metformina o la sulfonilurea para controlar la glucemia y los resultados a largo plazo (10).

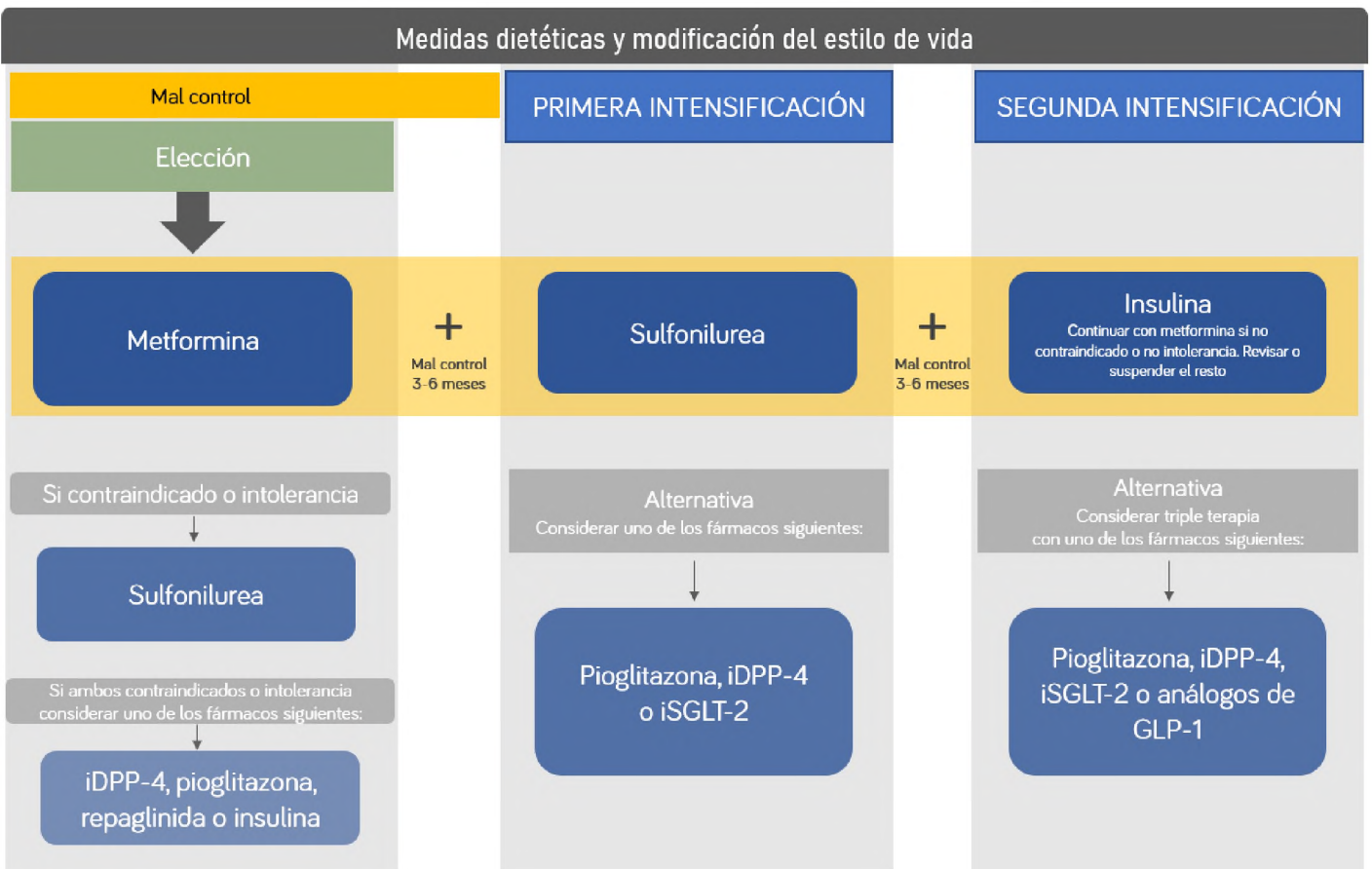
Las sulfonilureas son un grupo de fármacos con eficacia alta comprobada para reducir la HbA1c, con mucha experiencia de uso y que han demostrado disminuir las complicaciones microvasculares de la DM2 (7). Sin embargo, la glibenclamida tiene un riesgo de hipoglucemia aumentado respecto al resto del grupo. Por esta razón se recomienda escoger las sulfonilureas de acción más corta o que presenten un riesgo relativamente menor de hipoglucemia, como la gliclazida, la glimepirida o la glipizida, y evitar dosis máximas en pacientes con riesgo de hipoglucemia.

La metformina, si no está contraindicada, sigue siendo el tratamiento de primera elección recomendado en el momento del diagnóstico a causa de su perfil de seguridad y a su probable beneficio cardiovascular.

Si bien la metformina y las sulfonilureas son antidiabéticos recomendados como tratamiento de inicio, para los pacientes con insuficiencia renal

(IR) con un índice de filtrado glomerular (FG) inferior a 30 ml/min/1,73 m² están contraindicados. En estos pacientes hay que considerar el uso de iDPP-4, pioglitazona, repaglinida o insulina y ajustar la dosis en función del estado de IR (7,11).

Tabla 2. Algoritmo del tratamiento farmacológico de la DM2, adaptado de la referencia bibliográfica núm. 7



iDPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2; análogos del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1)

Puede ser necesaria intensificar el tratamiento en pacientes con glucemias controladas de manera insuficiente con metformina —en dosis máximas toleradas— y se recomienda añadir una sulfonilurea de segunda generación (10). También se puede valorar añadir pioglitazona, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT-2) (5, 11).

Si no se alcanzan los objetivos glucémicos acordados por medio de la metformina y otro fármaco antidiabético se puede considerar la terapia triple con un antidiabético oral o añadir insulina. En el documento de la Organización Mundial de la Salud *Diagnosis and management of type 2 diabetes*, de 2020 (10) se aconseja añadir insulina y, en los casos en que la insulina no es adecuada, utilizar un inhibidor de DPP-4, pioglitazona o un inhibidor de SGLT-2. Se recomienda reservar los análogos de GLP-1 para los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) de 35 kg/m² o superior (7). Estos fármacos requieren visado y han sido financiados únicamente en pacientes con un IMC \geq 30 kg/m² en tratamiento combinado y control deficiente.

Un repaso de los distintos grupos farmacológicos

Biguanidas (metformina)

- **Mecanismo de acción:** activa la cinasa activada por AMP, que aumenta la sensibilización hepática a la insulina.
- **Reducción de la HbA1c:** reducción esperada de 1,3 % a 2,0 %, especialmente en su uso habitual como primera opción al diagnóstico de la DM2 con la HbA1c alta (13).
- **Efecto en el peso corporal:** neutro o reducción modesta (14).
- **Ajuste de la dosis en la IR:** reducción de la dosis si FG < 60 ml/min/1,73 m². Se debe suspender si FG < 30 ml/min/1,73 m² (15).
- **Efectos secundarios:** molestias gastrointestinales, déficit de vitamina B₁₂, acidosis láctica.
- **Coste y complejidad:** es un fármaco de coste bajo y complejidad baja.

Sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida) y glinidas (repaglinida y nateglinida)

- **Mecanismo de acción:** cierran los canales de potasio sensible a la ATP de la membrana de las células beta del páncreas, lo cual favorece la liberación de insulina.
- **Reducción de la HbA1c:** reducción de la HbA1c en torno al 1,5 %:
Efecto en el peso corporal: lo aumentan (16).
- **Ajuste de la dosis en la IR:** en pacientes con IR se recomienda no iniciar el tratamiento con FG < 45 ml/min/1,73 m² y suspenderlo si FG < 30 (15). Se puede usar repaglinida en la IR, ya que tiene eliminación biliar.
- **Efectos secundarios:** riesgo de hipoglucemia. En general, no parece haber un riesgo mayor de eventos cardiovasculares con las sulfonilureas de segunda generación. Se cree que cualquier aumento del riesgo relativo de episodios cardiovasculares en comparación con la metformina es secundario a los beneficios de la metformina, que parece reducir el riesgo de infarto de miocardio (18, 19, 20, 21).
- **Coste y complejidad:** por la escasa complejidad de uso y por razones de eficiencia se siguen considerando fármacos adecuados para pacientes con riesgo bajo de hipoglucemia (22).

Inhibidores alfa-glucosidasa (acarbosa)

- **Mecanismo de acción:** inhiben las alfa-glucosidasas intestinales y reducen la digestión y la absorción de los hidratos de carbono.
- **Reducción de la HbA1c:** menos potencia que el resto de opciones disponibles (reducción media de la HbA1c esperada añadida a metformina 0,65 %) (23).
- **Efecto en el peso corporal:** en algunos casos pueden reducir ligeramente el peso.
- **Ajuste de la dosis en la IR:** no requieren ajuste. Contraindicados en los casos con FG < 25 ml/min/1,73 m².
- **Efectos secundarios:** flatulencia y diarrea, que obligan a suspender el tratamiento en un porcentaje alto de pacientes (24).
- **Coste y complejidad:** coste bajo.

Tiazolidinedionas (pioglitazona)

- **Mecanismo de acción:** actúan activando el factor de transcripción nuclear PPAR-gamma, que incrementa la sensibilidad a la insulina en el músculo y en el tejido graso.
- **Reducción de la HbA1c:** pueden esperarse reducciones de la HbA1c añadidas a la metformina del 1 % (25).
- **Efecto en el peso corporal:** ganancia de peso.
- **Ajuste de la dosis en la IR:** no requieren ajuste de la dosis en la IR y pueden utilizarse con un FG superior a 4 ml/min/1,73 m² (27).
- **Efectos secundarios:** retención hídrica (edemas, insuficiencia cardíaca), fracturas óseas y una supuesta relación con el cáncer vesical, por lo que se suele reservar para el tercer escalón terapéutico.
- **Coste y complejidad:** actualmente el coste es bajo, y también lo es la complejidad.

iDPP-4 (alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina)

- **Mecanismo de acción:** inhiben la actividad de la enzima DPP-4, lo que aumenta las concentraciones endógenas de hormonas incretinas (péptido similar al glucagón de tipo 1, conocido por la sigla GLP-1, por *glucagon-like peptide-1*). Incrementan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón.
- **Reducción de la HbA1c** añadidos a la metformina, la reducción media de la HbA1c esperada es de 0,79 % (25). No causan hipoglucemias en monoterapia.
- **Efecto en el peso corporal:** neutro.
- **Ajuste de la dosis en la IR:** salvo la linagliptina, que se elimina por la vía biliar, el resto de iDPP-4 requieren ajuste de las dosis en los casos de IR moderada o grave.
- **Efectos secundarios:** trastornos pancreáticos (27).
- **Coste y complejidad:** el coste es alto, aunque inferior al de los agonistas de los receptores GLP. La seguridad y la comodidad de uso (dosis única diaria o dos veces al día en las presentaciones en combinación con metformina) los han convertido en una de las opciones farmacológicas más usadas, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad, en la IR y en los ancianos (28).

aGLP-1 (dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida)

- **Mecanismo de acción:** se unen a los receptores del GLP-1, inducen la disminución de la secreción de glucagón y el aumento de la secreción de insulina.
- **Reducción de la HbA1c:** pueden conseguir reducciones medias de la HbA1c añadidos a metformina del 0,99 % (25). No inducen hipoglucemias en monoterapia.
- **Efecto en el peso corporal:** pérdida ponderal significativa (media esperada de 2,9 kg) (29).
- **Ajuste de la dosis en la IR:** en general, no se recomienda su uso con un FG < 30 ml/min/1,73 m², salvo la Liraglutida y dulaglutida, que pueden usarse hasta un FG de 15 ml/min/1,73 m².
- **Efectos secundarios:** náuseas, vómitos y diarreas; riesgo de pancreatitis; reacciones locales en el punto de inyección; reducción ligera de la presión arterial.
- **Coste y complejidad:** el coste es alto y el reembolso en el sistema público está limitado a personas con un IMC > 30 kg/m². Requieren administración subcutánea (diaria en dos dosis en el caso de la exenatida, una para la liraglutida y lixisenatida, y semanal con la exenatida-LAR y la dulaglutida) y formación al paciente sobre los posibles efectos adversos, por lo que se consideran de complejidad alta.

iSGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina)

- **Mecanismo de acción:** estos fármacos impiden la reabsorción de la glucosa en el segmento contorneado del túbulo renal proximal por el bloqueo del cotransportador SGLT2, e inducen glucosuria.
- **Reducción de la HbA1c:** la reducción de la HbA1c esperada está entre el 0,7 y el 1 % (30). Riesgo bajo de hipoglucemias.
- **Efecto en el peso corporal:** inducen una pérdida ponderal media entre 1,8 y 2 kg.
- **Ajuste de la dosis en la IR:** la eficacia disminuye con un FG < 60 ml/min/1,73 m². Por debajo de este valor no debe administrarse dapagliflozina, mientras que se puede usar empagliflozina también con un FG entre 45 y 60 ml/min/1,73 m² reduciendo la dosis. La administración debe suspenderse con un FG < 45 ml/min/1,73 m². La canagliflozina no debe iniciarse en pacientes con un FG < 30 ml/min/1,73 m² (27).

- **Efectos secundarios:** riesgo de amputaciones (principalmente de dedos del pie o metatarsos) y fracturas; infecciones genitourinarias, sobre todo en mujeres; candidiasis genital; riesgo de cetoacidosis; depleción de volumen en personas de edad avanzada y uso simultáneo de diuréticos; pueden aparecer hipoglucemias si se asocian con sulfonilureas o insulina; reducción ligera de la presión arterial.
- **Coste y complejidad:** los iSGLT2 se administran en una dosis única diaria por vía oral (o dos veces al día en las presentaciones en combinación con metformina). Sin embargo, la necesidad de ajuste de tratamientos concomitantes y la frecuencia de eventos adversos los convierte en un tratamiento de complejidad media.
- **Coste y complejidad:** el coste es más alto, y mayor que el resto en el caso de la insulina degludec. Todas las opciones de tratamiento con insulina se consideran complejas dada la necesidad de inyección subcutánea, titulación y riesgos, lo cual requiere educación diabetológica específica.

Se adjunta como anexo 1 una tabla resumen de los distintos grupos terapéuticos.

Pacientes ancianos y desprescripción

Los pacientes con DM2 requieren una valoración individual para establecer objetivos de control y mejorar la estrategia terapéutica. En el caso de los pacientes ancianos con DM2 es muy importante evitar los episodios hipoglucémicos y los efectos adversos farmacológicos, que pueden empeorar la calidad de vida y provocar caídas, accidentes o deterioro cognitivo. Los daños de la hipoglucemia pueden ser graves. Destacan los siguientes: deterioro de la función cognitiva y física, caídas y fracturas, convulsiones, visitas a urgencias y hospitalizaciones.

El control estricto de los parámetros metabólicos en estos pacientes es menos probable que aporte beneficios a largo plazo. Esto podría indicar la necesidad de desprescripción o desescalada del tratamiento antidiabético en estos pacientes.

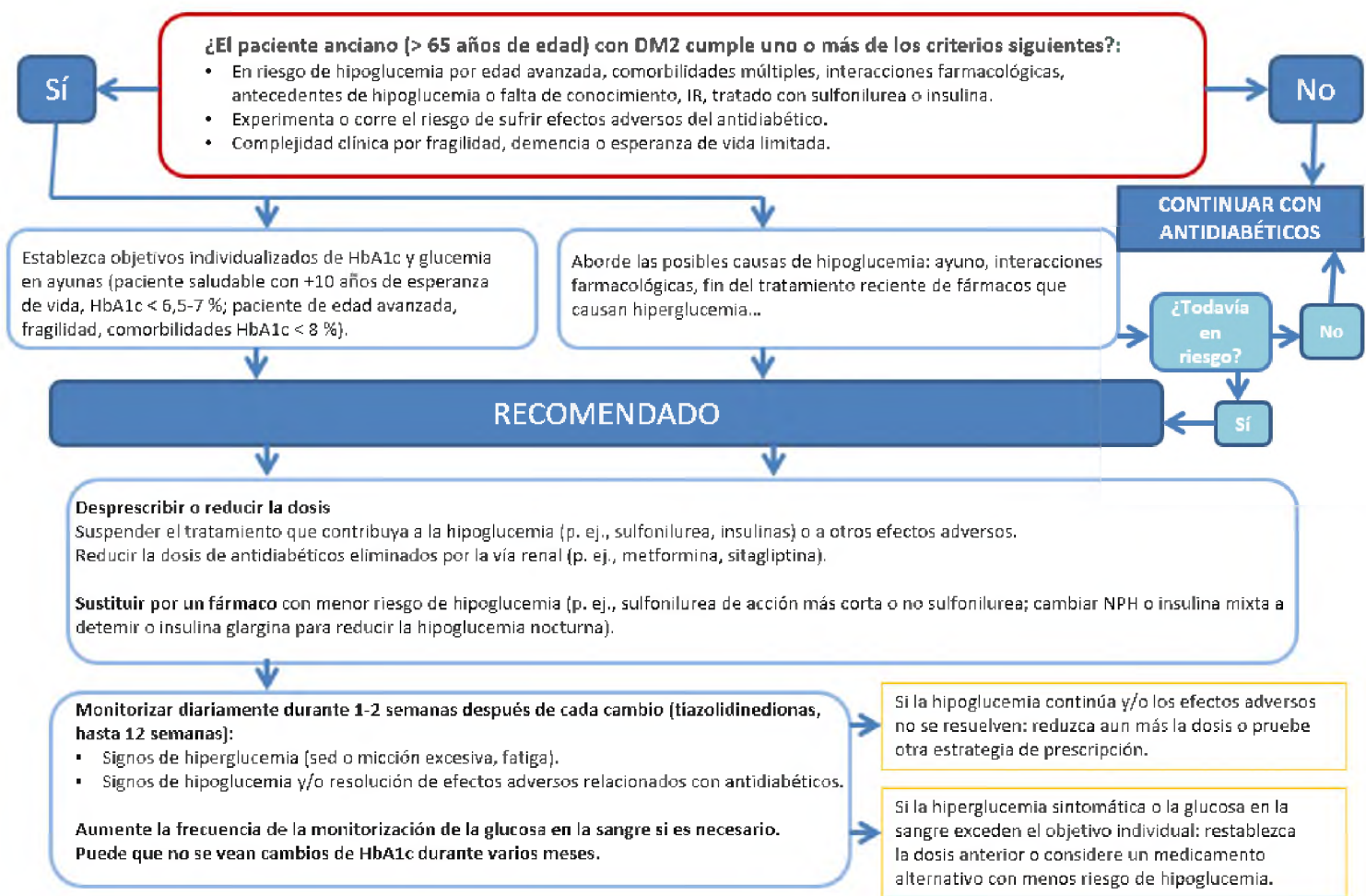
Al revisar un tratamiento antidiabético se deben seguir las pautas siguientes:

Insulinas

- **Mecanismo de acción:** el efecto hipoglucemiante de la insulina se produce cuando se une a los receptores de insulina de células musculares y adiposas, lo que facilita la absorción de la glucosa e simultáneamente inhibe la producción hepática de glucosa.
- **Reducción de la HbA1c:** la reducción de la HbA1c media esperada está entre el 1 y el 2 %. También se asocia a un riesgo mayor de hipoglucemias.
- **Efecto en el peso corporal:** aumento de peso mayor (hasta 6 kg en 2 años) que con otros tratamientos.
- **Ajuste de la dosis en la IR:** la insulina no está contraindicada en la IR, pero se aconseja reducir la dosis un 25 % en los pacientes con un FG entre 50 y 10 ml/min/1,73 m² y una reducción del 50 % cuando el FG sea inferior a 10 ml/min/1,73 m².
- **Efectos secundarios:** al principio del tratamiento pueden producirse reacciones de hipersensibilidad local en el punto de inyección. También puede aparecer lipodistrofia en el lugar de la inyección. La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más a menudo durante el tratamiento, aunque la frecuencia de los episodios de hipoglucemia varía según la población, las dosis y el control glucémico. Cabe destacar que, en el caso de las insulinas basales, insulina glargina U100 y U300, insulina detemir y insulina degludec han mostrado un riesgo menor de hipoglucemias (especialmente nocturnas) que la insulina humana NPH (31). Asimismo, la degludec y la glargina U300 han demostrado una tasa menor de hipoglucemias, sobre todo nocturnas, en comparación con la insulina glargina U100 y mayor flexibilidad en el horario de administración (32, 33).
- Establecer objetivos de glucosa en la sangre y de HbA1c, además de umbrales para volver a la dosis anterior, reiniciar un medicamento o mantener una dosis.
- Desarrollar un plan de reducción gradual con aquellos paciente que requieran una desintensificación de tratamiento. No hay evidencia de un enfoque de reducción gradual que sea mejor que los otros. Puede detener los antidiabéticos orales, cambiar los medicamentos, reducir las dosis gradualmente (por ejemplo, cambios cada 1-4 semanas en la dosis mínima disponible antes de la interrupción), o simplemente suspender el tratamiento.
- Aumentar las dosis o reiniciar la medicación en cualquier momento si la glucosa en la sangre persiste por encima del objetivo o si la hiperglucemia sintomática regresa.
- Implicar al paciente en la toma de decisiones (educación del paciente y/o del cuidador):

- Explicar los riesgos de la hipoglucemia y otros efectos secundarios.
- Obtener una HbA1c inferior al 6 % tiene una balanza beneficio-riesgo desfavorable.
- En los casos de pacientes con fragilidad, demencia o al final de la vida existe controversia sobre el beneficio de algún tratamiento. Los adultos mayores y frágiles tienen un riesgo mayor de sufrir hipoglucemias, por lo que deben recibir un tratamiento menos agresivo.
- Planificar una monitorización y explicar los umbrales acordados para volver a las dosis anteriores. Los síntomas de hipoglucemia incluyen sudoración, taquicardia y temblor, pero los pacientes mayores generalmente no los detectan. Los impedimentos cognitivos o físicos pueden limitar la capacidad del paciente mayor para responder a los síntomas de hipoglucemia. Algunos fármacos, como los bloqueadores β , pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

Figura 4. Algoritmo de ayuda en la desprescripción de antidiabéticos, adaptado de la referencia bibliográfica núm. 34



Criterios STOPP en pacientes mayores de 65 años

- * Metformina con tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min (riesgo de acidosis láctica).
- * Sulfonilureas de acción larga (ej: glibenclamida, clorpropamida, glicemipirida) en pacientes con DM2 (riesgo de hipoglucemia prolongada).
- * Tiazolidinedionas (pioglitazona) en pacientes con insuficiencia cardíaca (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca).

Seguridad cardiovascular

Si bien desde hace décadas se han demostrado reducciones de las complicaciones microvasculares de la DM2 mejorando el control glucémico, la evaluación del riesgo cardiovascular de los antidiabéticos es más reciente. En un metanálisis publicado en el año 2007 se asoció el tratamiento con rosiglitazona con un aumento significativo en el riesgo de infarto de miocardio y tendencia a incrementar la incidencia de muerte de causa cardiovascular (35). Desde el año 2008 la agencia reguladora estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) y posteriormente la *European Medicines Agency* (EMA) instan a los laboratorios a demostrar que los nuevos antidiabéticos son seguros desde un punto de vista cardiovascular haciendo antes de comercializarlos un metanálisis de los datos de seguridad cardiovascular obtenidos en los ensayos, o un estudio de seguridad cardiovascular junto con placebo (36, 37). Desde entonces se han publicado estudios con el objetivo de confirmar la seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos orales: en los iDPP-4 (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS, CARMELINA), en aGLP-1 (LEADER, ELIXA, EXSCAL, SUSTAIN-6, HARMONY) y en iSGLT-2 (EMPA-REG, CANVAS/CANVAS R, DECLARE-TIMI 58). Todos ellos utilizan, como variable primaria, una variable combinada relacionada con eventos cardiovasculares mayores.

En el estudio SAVOR-TIMI 5, el uso de saxagliptina se asoció a un incremento significativo de hospitalizaciones

por insuficiencia cardíaca (38), aspecto que no se ha objetivado con el resto de moléculas. Aunque no fue significativo, en el estudio EXAMINE sobre la alogliptina también se asoció a un incremento de la insuficiencia cardíaca, lo que generó una alerta de la FDA (39).

En estos estudios, la liraglutida y la semaglutida (40) han demostrado una posible reducción de los principales eventos adversos cardiovasculares (ictus e infarto agudo de miocardio) y la mortalidad cardiovascular en pacientes de riesgo cardiovascular alto (41), mientras que la lixisenatida (41) y la exenatida semanal han mostrado neutralidad cardiovascular (42).

En los estudios EMPA-REG, CANVAS y CANVAS-R, hechos con pacientes de DM2 y riesgo cardiovascular alto, la empagliflozina y la canagliflozina han demostrado una posible reducción del riesgo cardiovascular.

En cuanto a las insulinas, se ha demostrado seguridad cardiovascular en los estudios ORIGIN (glargina) y DEVOTE (degludec).

Estos estudios han permitido confirmar la seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos, pero presentan limitaciones metodológicas que pueden afectar a la validez de los resultados y dificultar la interpretación y la extrapolación de estos a la práctica clínica (43, 44). Sin embargo, los árboles de decisión de tratamiento más recientes han incorporado el criterio de reducción de riesgo de morbimortalidad cardiovascular, especialmente en personas con enfermedad cardiovascular establecida o con riesgo cardiovascular muy alto.

Conclusiones

- La elección del tratamiento farmacológico para la DM2 debe basarse en la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad, y también hay que considerar las comorbilidades del paciente, la medicación concomitante y las indicaciones autorizadas.
- La metformina, si no está contraindicada, sigue siendo el tratamiento de primera elección recomendado cuando se inicia el tratamiento farmacológico, debido a su perfil de seguridad y a su probable beneficio cardiovascular.
- Las opciones del tratamiento farmacológico para la DM2 se han multiplicado en los últimos años. Esto ha permitido una mayor individualización y, a la vez, ha incrementado la complejidad del tratamiento farmacológico.
- La individualización del tratamiento supone plantear objetivos terapéuticos realistas y seguros en cada paciente. Se recomienda un objetivo de HbA1c del 7 % para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Los objetivos de la HbA1c menos estrictos (< 8,0 %) pueden ser apropiados para pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, comorbilidad grave o diabetes de duración larga con dificultad para cumplir el objetivo.
- En pacientes ancianos con DM2 es menos probable que el control estricto de los parámetros metabólicos aporte beneficios a largo plazo. Esto podría indicar la necesidad de desprescripción o desescalada del tratamiento antidiabético.
- Los estudios de seguridad cardiovascular que han evaluado los nuevos antidiabéticos han permitido confirmar su seguridad cardiovascular. Sin embargo, presentan limitaciones metodológicas que pueden afectar a la validez de los resultados y dificultar la interpretación y la extrapolación de estos a la práctica clínica.

Autores

Carla Liñana Granell

Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia, Hospital General Mateu Orfila,
Menorca.

Juan Manuel Rodríguez Camacho

Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Llàtzer,
Palma.

Coordinación y diseño: Layla Aoukhiyad Lebrahimi,
farmacéutica Oficina de Calidad. Servicios Centrales
IB-SALUT

Bibliografía

1. World Health Organization. Global report on diabetes [en línea]. www.who.int/diabetes/global-report/es [consulta: 27 oct 2020].
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud. España 2017. www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.paf [consulta: 27 oct 2020].
3. Ariz MJ, Elizondo G. Nuevos antidiabéticos, ¿qué lugar deben ocupar en la terapéutica? Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2016;24(4):1-12. www.navarra.es/appsext/DescargarFichero/default.aspx?codigoAcceso=PortalDeSalud&fichero=BIT\bitvol24n4\BIT4_2016.paf [consulta: 27 oct 2020].
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43 (Suppl 1):S1-S212

PDF [consulta: 27 oct 2020].

5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. Londres Deseembre 2015 [en línea]. www.nice.org.uk/guidance/ng28 [consulta: 27 oct 2020].
6. O'Connor PJ, Spearl-Hillen JM. Type 2 Diabetes *mellitus* in adults. *BMJ Best Practice*; 2019. [bestpractice.bmj.com/topics/en-us/24/paj/24/Type %20 %20diabetes %20mellitus %20in %20adults.paf](http://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/24/paj/24/Type%20%20diabetes%20mellitus%20in%20adults.paf) [consulta: 27 oct 2020].
7. Generalitat de Catalunya. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2. Barcelona; 2019. catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/semaglutida-DM2/pauta-harmonitzacio-diabetis-mellitus2-v2.paf [consulta: 27 oct 2020].
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65. www.farmacologia.hc.edu.uy/images/ukpds_34_metformina.paf [consulta: 27 oct 2020].
9. Maruthur N, Tseng E, Hutfless S, Wilson L, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740-51. cjoclinico.net/sitio/wp-content/uploads/2016/05/Maruthur-NM-Diabetes-Medications-Ann-Int-Med-2016.paf [consulta: 27 oct 2020].
10. World Health Organization. HEARTS-D: diagnosis and management of type 2 diabetes [en línea]. Ginebra (Suiza); 2020. www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1 [consulta: 27 oct 2020].
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes [en línea]. Edimburgo (Reino Unido); 2017. www.sign.ac.uk/our-guidelines/pharmacological-management-of-glycaemic-control-in-people-with-type-2-diabetes [consulta: 27 oct 2020].
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood -glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2898%2907019-6/fulltext [consulta: 27 oct 2020].
13. Koffert JP, Mikkola K, Virtanen KA, Andersson AD, Faxius L, Hallsten K, et al. Metformin treatment significantly enhances intestinal glucose uptake in patients with type 2 diabetes: Results from a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;131:208-16. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882271730356X?via%3Dihub [consulta: 27 oct 2020].
14. Wexler,D.Managment of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate sept. 2020. www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus [consulta: 27 oct 2020].
15. Gomez-Huelgas R, Martinez-Castelao A, Artola S, Gorriiz JL, Menendez E. Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34:34-45. www.revistanefrologia.com/en-consensus-document-on-treatment-type-articulo-X2013251414053670 [consulta: 27 oct 2020].
16. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on la HbA1c in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56:973-84. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3622755 [consulta: 27 oct 2020].
17. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004;110:214-9. www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000134501.57864.66 [consulta: 27 oct 2020].
18. Wexler,D. Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate febr. 2020. www.uptodate.com/contents/sulfonylureas-and-meglitinides-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?topicRef=1779&source=related_link#H3692852977 [consulta: 27 oct 2020].
19. 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):1155-1166. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2751398 [consulta: 27 oct 2020].
20. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med*. 2016;13(4):e1001992.
21. Monami M, Genovese S, Mannuci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Oct;15(10):938-53.
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line. Therapy - Science Report. Ottawa/Toronto (Canadá); 2017. cadth.ca/sites/default/files/paj/TR0012_T2D_Science_Report.paf [consulta: 27 oct 2020].
23. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410-8. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185654 [consulta: 27 oct 2020].
24. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, de Grauw WJ. Alphaglucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD003639. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663450 [consulta: 27 oct 2020].
25. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410-8
26. Rinella ME. Non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA*. 2015;313:2263-73. www.svemonline.org/wp-

- content/uploads/2016/02/endotips-vol-05-1.paf* [consulta: 27 oct 2020].
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Encuentra tu medicamento aquí [en línea]. *cima.aemps.es/cima/publico/home.html* [consulta: 27 oct 2020].
 28. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp.* 2018;218:74-88. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483426 [consulta: 27 oct 2020].
 29. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771. www.bmj.com/content/344/bmj.d7771 [consulta: 27 oct 2020].
 30. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grondahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. Benefits and harms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2016;11:e0166125.
 31. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005613. www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005613.pub3/full [consulta: 27 oct 2020].
 32. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A preplanned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:175-84. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3752969 [consulta: 27 oct 2020].
 33. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17: 859-67. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676914 [consulta: 27 oct 2020].
 34. Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons. Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:832-43 (Eng), e452-65 (Fr). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685444/> [consulta: 27 oct 2020].
 35. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2127-71. www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa072761 [consulta: 27 oct 2020].
 36. Food and Drug Administration. Guidance for industry on diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008.
 37. European Medicines Agency. Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. EMA/CHMP/50549/2015. www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-assessment-cardiovascular-safety-prcfile-medicinal-products_en.paf [consulta: 27 oct 2020].
 38. 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;369:1317-26. www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1307684 [consulta: 27 oct 2020].
 39. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2014. www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes [consulta: 27 oct 2020] [consulta: 27 oct 2020].
 40. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz SG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607141 [consulta: 27 oct 2020]. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603827 [consulta: 27 oct 2020].
 41. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57. www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1509225 [consulta: 27 oct 2020].
 42. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228-39. www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1612917 [consulta: 27 oct 2020].
 43. Troncoso Mariño A, Villén Romer N. Seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos no insulínicos. *BIT.* 2018;29(10):65-71. scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3720/BIT_2018_29_10_cas.paf [consulta: 27 oct 2020].
 44. Portal del Medicamento. Nuevos hallazgos de resultados cardiovasculares en ECA con antidiabéticos [en línea]. 12/03/2019. www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/cjo-markov/nuevos-hallazgos-resultados-cardiovasculares-eca-antidiabet [consulta: 27 oct 2020].

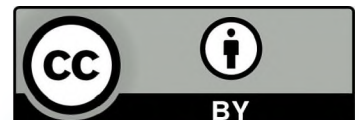
Boletín de información farmacoterapéutica del Servicio de Salud de las Islas Baleares

Los boletines elComprimido son una publicación periódica dirigida a los profesionales sanitarios del IB-SALUT con la finalidad de ofrecer información objetiva sobre medicamentos y farmacoterapia.

Se pueden consultar todos los boletines publicados en nuestro sitio web elComprimido: <http://www.elcomprimido.com>



G CONSELLERIA
O SALUT I CONSUM
I SERVEI SALUT
B ILLES BALEARS



Antidiabéticos en el tratamiento de la DM2: ¿Qué sabemos?

Anexos

Anexo 1. . Resumen de las características de los diferentes tratamientos hipoglucemiantes

	Administración	Reducción la HbA1c	Efecto en el peso corporal	Ajuste en la IR según FG en ml/min/1,72 m ²	Reacciones adversas	Coste
Metformina	Oral	1,3 % a 2,0 %	Neutro/disminuye	Reducir si FG < 60 Suspender si FG < 30	Diarrea, acidosis láctica, déficit vitamina B12	Muy bajo
Sulfanilureas y glinidinas	Oral	1,5 %	Aumenta	No iniciar si FG < 45 Suspender si FG < 30 Repaglinida puede usarse en la IR	Hipoglucemias	Muy bajo
Inhibidores alfa-glucosidasa	Oral	0,65 %	Disminuye	No requieren ajuste Contraindicados en FG < 25	Flatulencias y diarrea	Muy bajo
Pioglitazona	Oral	1 %	Aumenta	No requiere ajuste	Retención hídrica, fracturas óseas y cáncer vesical	Bajo
iDPP4	Oral	0,79 %	Neutro	La linagliptina no requiere ajuste. El resto requiere ajuste en la IR moderada o grave	Pancreatitis	Alto
AGLP 1	Subcutánea	0,99 %	Disminuye	Liraglutida y dulaglutida: suspender si FG < 15 Resto: suspender si FG < 30	Gastrointestinales y reacciones en el punto de inyección	Muy alto
iSGLT2	Oral	0,7 y 1 %	Disminuye	Dapagliflozina: suspender si FG < 60 Empagliflozina: ajustar FG entre 60 y 45 Canagliflozina: no iniciar si FG < 30	Amputaciones, infecciones urinarias, candidiasis genital, cetoacidosis y depleción de volumen	Alto
Insulinas	Subcutánea	1 y 2 %	Aumenta	FG = 50-10: reducción del 25 %. FG < 10: reducción del 50 %	Hipoglucemia, reacciones en el punto de inyección, lipodistrofia	Alto

iDPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; AGLP-1: análogos del péptido similar al glucagón tipo 1; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2;