



ARTÍCULO ESPECIAL

Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2



Fernando Álvarez-Guisasola^a, Domingo Orozco-Beltrán^b, Ana M. Cebrián-Cuenca^{c,*}, Manuel Antonio Ruiz Quintero^d, Escarlata Angullo Martínez^e, Luis Ávila Lachica^f, Carlos Ortega Millán^g, Elena Caride Miana^h, Jorge Navarro-Pérezⁱ, Julio Sagredo Perez^j, Joan Barrot de la Puente^k y Francesc Xavier Cos Claramunt^l

^a Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Ribera del Órbigo, Benavides de Órbigo, León, España

^b Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad Investigación, Centro de Salud Cabo Huertas, Dpto. San Juan de Alicante, Alicante, España

^c Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Cartagena Casco, Cartagena, Murcia, España

^d Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Agost, Agost, Alicante, España

^e Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Escola Graduada, Palma de Mallorca, España

^f Medicina Familiar y Comunitaria, UGC Vélez Norte, consultorio de Almáchar, Almáchar, Málaga, España

^g Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Pozoblanco, Pozoblanco, Córdoba, España

^h Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Foietes, Benidorm, Alicante, España

ⁱ Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universitat de València, CIBERESP, Valencia, España

^j Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Parque Europa, Pinto, Madrid, España

^k Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Jordi Nadal, Salt, Girona, España

^l Medicina Familiar y Comunitaria, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 24 de marzo de 2019; aceptado el 21 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Hiperglucemia;
Fármacos
antidiabéticos

Resumen El adecuado tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) incluye la alimentación saludable y el ejercicio (150 min/semana) como pilares básicos. Para el tratamiento farmacológico, la metformina es el fármaco de elección inicial, salvo contraindicación o intolerancia; en caso de mal control, se dispone de 8 familias terapéuticas (6 orales y 2 inyectables) como posibles combinaciones. Se presenta un algoritmo y unas recomendaciones para el tratamiento de la DM2. En prevención secundaria cardiovascular se recomienda asociar un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) o un agonista del receptor de *glucagon-like peptide-1* (arGLP1) en pacientes con obesidad. En prevención primaria, si el paciente presenta obesidad

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anicebrian@gmail.com (A.M. Cebrián-Cuenca).

o sobrepeso la metformina deberá combinarse con iSGLT2, arGLP1 o inhibidores de la dipeptidilpeptidasa tipo 4 (iDPP4). Si el paciente no presenta obesidad, podrán emplearse los iDPP4, los iSGLT2 o la gliclazida, sulfonilurea recomendada por su menor tendencia a la hipoglucemia. © 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Hyperglycemia;
Antidiabetic drugs

Management of hyperglycaemia with non-insulin drugs in adult patients with type 2 diabetes

Abstract Treatment of diabetes mellitus type 2 (DM2) includes healthy eating and exercise (150 minutes/week) as basic pillars. For pharmacological treatment, metformin is the initial drug except contraindication or intolerance; in case of poor control, 8 therapeutic families are available (6 oral and 2 injectable) as possible combinations. An algorithm and some recommendations for the treatment of DM2 are presented. In secondary cardiovascular prevention, it is recommended to associate an inhibitor of the sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT2) or a glucagon-like peptide-1 receptor agonist (arGLP1) in patients with obesity. In primary prevention if the patient is obese or overweight metformin should be combined with iSGLT2, arGLP1, or inhibitors of type 4 dipeptidylpeptidase (iDPP4). If the patient does not present obesity, iDPP4, iSGLT2 or gliclazide, sulfonilurea, recommended due to its lower tendency to hypoglycaemia, may be used.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Principios generales

En la mayoría de las personas con diabetes tipo 2 (DM2) el objetivo del tratamiento no es solo evitar síntomas, sino prevenir la aparición de complicaciones a medio/largo plazo, por lo que el paciente puede no percibir los beneficios del tratamiento, salvo la reducción de peso (en los fármacos que la producen) o la consecución de los objetivos de control. En la [figura 1](#) se describen unos principios generales que deben tenerse en cuenta en el tratamiento de la diabetes. Aunque el presente documento se centra en el manejo de la hiperglucemia, se recomienda un abordaje integral de todos los factores de riesgo, centrado en las necesidades y preferencias del paciente mediante una toma de decisiones compartida, siguiendo las recomendaciones del *Chronic Care Model*^{1,2}.

Los costes de la diabetes vienen condicionados en un 40-60% por los ingresos hospitalarios y en un 18% por los medicamentos³; en igualdad de beneficio y seguridad, debe emplearse el fármaco de menor coste.

Objetivos de control

En la [tabla 1](#) se describen los objetivos de control glucémico en personas con diabetes^{4,5}. Se deben tratar por objetivos, consensuados con el paciente, individualizándolos⁶ mediante el uso de herramientas prácticas como la aplicación *A1c calculator* (app A1CCalc), que puede ser utilizada desde dispositivos móviles. La falta de adherencia y la inercia terapéutica son las principales causas de falta de control⁷. Se recomienda valorar la adherencia^{8,9} de forma periódica y siempre antes de intensificar el tratamiento,

y aplicar medidas para superar la falta de adherencia y la inercia.

Estilos de vida saludables

La dieta y el ejercicio son pilares fundamentales del tratamiento en cualquier fase de la enfermedad. Estas medidas deberían iniciarse en pacientes con prediabetes, ya que pueden reducir la incidencia de diabetes en un 50%. La remisión de la diabetes, definida como una HbA1c < 6,5% tras 2 meses sin medicación antidiabética, es posible tras programas intensivos con dieta y ejercicio en pacientes con DM2 de pocos años de evolución, así como tras la cirugía metabólica¹⁰.

La [tabla 2](#) recoge las principales recomendaciones sobre alimentación, ejercicio y hábitos tóxicos para priorizar en las personas con DM2^{11,12}.

Fármacos

En la [figura 2](#) se describe el algoritmo terapéutico de inicio y de combinación en doble y/o triple terapia de los diferentes fármacos no insulínicos.

Monoterapia

La DM2 no tiene un inicio agudo, y los pacientes pueden estar sometidos a una situación hiperglucémica asintomática durante años antes de ser diagnosticados. Por ello, y por la dificultad del mantenimiento de cambios del estilo de vida, se recomienda en la mayoría de los pacientes prescribir conjuntamente, desde el momento del diagnóstico, un tratamiento farmacológico junto con los cambios en los



Figura 1 Principios generales para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Tabla 1 Objetivos de control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes

¹ HbA1c (individualizar)	< 7,0%
² Glucemia preprandial (capilar)	80-130 mg/dl
³ Glucemia posprandial (capilar)	< 180 mg/dl
⁴ Presión arterial	< 140/90 mmHg
⁵ Prevención primaria (sin ECV)	cLDL < 100 mg/dl
⁶ Prevención secundaria (con ECV)	cLDL < 70 mg/dl
⁷ Tabaquismo	No fumar
⁸ Peso	Evitar sobrepeso y obesidad
⁹ Ejercicio físico	Realizar ejercicio regular
¹⁰ Antiagregación	AAS si prevención secundaria de ECV

AAS: ácido acetilsalicílico; ECV: enfermedad cardiovascular. Adaptado de Guía de la Sociedad Americana de Diabetes 2019 y Recomendaciones del programa PAPPS de la Semfyc^{4,5}.

estilos de vida. No obstante, si se considera que el paciente pueda ser muy adherente a las recomendaciones sobre dieta y ejercicio y los niveles de HbA1c no son muy elevados (< 8%), se puede valorar la eficacia de una terapia de inicio exclusivamente no farmacológica durante 3-6 meses (fig. 2).

El fármaco de inicio es la metformina, salvo contraindicación o intolerancia (fig. 2), por su seguridad, economía, efecto sobre el peso y eficacia hipoglucemiante^{13,14}. La contraindicación más importante para su uso es un filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 ml/min/1,73 m²¹⁵, debiéndose reducir la dosis a la mitad (850-1.000 mg/día) cuando el FGe sea de 30-45 ml/min/1,73 m². El efecto adverso más frecuente es gastrointestinal (dolor abdominal, diarrea y flatulencia), y puede minimizarse titulando la dosis. En pacientes en tratamiento crónico con metformina debe valorarse también si existe déficit de vitamina B₁₂ y suplementarse si estuviera disminuida¹⁶. Aunque la acidosis láctica es un efecto adverso muy poco frecuente, por su gravedad se aconseja suspender la toma de metformina 48 h antes de una intervención quirúrgica¹⁷; en la administración de contraste yodado intravenoso, suspender la administración de metformina la mañana del procedimiento y no reiniciar hasta que se demuestre un FGe estable, generalmente 48 h después del procedimiento¹⁸.

En caso de contraindicación o intolerancia a la metformina se empleará alguno de los fármacos de segunda línea en función de las características del paciente (fig. 2).

Si en el momento del diagnóstico la HbA1c es mayor del 9% o 1,5 puntos sobre el objetivo individualizado, se recomienda iniciar terapia combinada con metformina más otro fármaco^{1,19}. La terapia combinada de inicio puede aportar

Tabla 2 Resumen de las principales recomendaciones sobre estilos de vida saludables a priorizar en las personas con diabetes tipo 2 (sistema GRADE)

Recomendaciones	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
La dieta es un componente esencial para el tratamiento de la DM2 y para su prevención	Alta	Fuerte a favor
La dieta mediterránea es la que más evidencias tiene en estos momentos en la prevención de eventos cardiovasculares en DM2	Alta	Fuerte a favor
Las dietas bajas en hidratos de carbono, dietas con bajo índice glucémico, la dieta mediterránea y dietas con alto contenido en proteínas han demostrado mejoría en el control glucémico	Alta	Fuerte a favor
Se aconseja tener en cuenta las preferencias de las personas con DM2. Se pueden ofrecer como opción las dietas con bajo índice glucémico, bajo índice en hidratos de carbono y dietas altas en proteínas	Moderada	A favor
La reducción de la ingesta calórica y la pérdida de peso moderado (5-7%) mejoran la resistencia a la insulina y la glucemia a corto plazo	Alta	Fuerte a favor
Los adultos con DM2 deben realizar como mínimo 150 min de actividad física aeróbica de moderada intensidad a la semana, en días alternos y en, por lo menos, 3 sesiones semanales	Alta	Fuerte a favor
En combinación con el ejercicio aeróbico, los pacientes con DM2 deberán realizar 2 o 3 entrenamientos semanales de fuerza muscular, a intensidad moderada o alta	Alta	Fuerte a favor
Debe recomendarse a todos los pacientes con DM2 el abandono del hábito tabáquico en cualquiera de sus formas	Alta	Fuerte a favor

Modificado de las recomendaciones de la Fundación redGDPS^{12,13}.

una mayor durabilidad del control glucémico frente a la terapia escalonada^{20,21}.

Si en el momento del diagnóstico el paciente presenta síntomas cardinales (polidipsia, polifagia, pérdida de peso, cetonuria), se recomienda iniciar el tratamiento con insulina, que puede ser transitorio o definitivo en función de la evolución.

Tras el inicio o cambios en el tratamiento, se debe solicitar una HbA1c a los 3 meses para valorar la consecución de los objetivos individualizados; una vez alcanzados, se recomienda seguimiento mediante HbA1c cada 6 meses.

Terapia combinada con dos fármacos

Si con monoterapia no se alcanza el objetivo de control y la adherencia es buena, se debe añadir un segundo fármaco. Es preferible la asociación de dos fármacos que aumentar metformina por encima de 2.000 mg, pues se incrementan los efectos adversos sin mejorar la eficacia.

Existen 8 familias terapéuticas (6 orales y 2 inyectables) como posibles combinaciones, por lo que es aconsejable usar algoritmos que faciliten la toma de decisiones (fig. 2). En la figura 3 se describen las características de los principales fármacos no insulínicos. Los principales factores que condicionan la elección de la terapia que se añadirá a la metformina son la presencia de complicaciones cardiovasculares (prevención secundaria), la presencia de obesidad o sobrepeso, evitar la aparición de hipoglucemias y el estado de la función renal (figs. 1 y 2).

En pacientes en prevención secundaria cardiovascular (CV) debe asociarse preferentemente a fármacos con

eficacia demostrada en prevención de eventos CV, bien los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) o los agonistas del receptor de *glucagon-like peptide-1* (arGLP1) en pacientes con obesidad²². Estos fármacos reducen, además de la glucemia, la presión arterial y el peso, por lo que presentan un perfil de acción integral muy adecuado. En la figura 4 se describen los principales resultados de los estudios de prevención CV con fármacos antidiabéticos no insulínicos.

En prevención primaria CV, si el paciente presenta obesidad deberán priorizarse combinaciones con fármacos que reduzcan el peso, como los iSGLT2 o arGLP1, o al menos que no lo incrementen, como los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa tipo 4 (iDPP4). Si el paciente no presenta obesidad, podrán emplearse los iDPP4, los iSGLT2 o la gli-clazida, sulfonilurea recomendada por su menor tendencia a la hipoglucemia²³, respecto a otras sulfonilureas y glinidas.

Los iSGLT2 actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo contorneado proximal del riñón ocasionando glucosuria y natriuresis. Reducen la HbA1c en torno al 1%. Además, inducen pérdida de peso y descenso de la presión arterial sistólica y diastólica. Empaglifozina¹³ y canaglifozina¹⁴ reducen el objetivo compuesto de muerte CV o ingreso hospitalario por cardiopatía isquémica o ictus. Empaglifozina¹³, canaglifozina¹⁴ y dapaglifozina²⁴ reducen el riesgo de insuficiencia cardiaca y el de hospitalización por IC, así como el de progresión de enfermedad renal o incidencia de eventos renales. Debe tenerse en cuenta que en España los iSGLT2 no pueden iniciarse en pacientes con un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² según ficha técnica²⁵, no por seguridad sino por menor eficacia. No obstante, pueden ser útiles en pacientes con riesgo de



iDPP4= Inhibidores de Dipeptidil Peptidasa 4 (gliptinas); iSGLT2= Inhibidores del cotransportador Sodio Glucosa 2 (glucosúricos); arGLP1= Agonistas del receptor del GLP1.

Figura 2 Algoritmo para el uso de fármacos no insulínicos.

	BENEFICIOS	EFFECTOS ADVERSOS	RESTRICCIONES DE USO
MTF	No hipoglucemias. Reducción de peso ligera. Reducción eventos CV. Bajo coste...	Gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal). Se debe titular dosis para evitarlo. Déficit de vitamina B12.	No iniciar si FG < 45 ml/min/1,73 m ² y retirar si FG < 30 ml/min/1,73 m ² .
iSGLT2	No hipoglucemias. Reducción de peso, presión arterial y ácido úrico. Prevención de eventos CV, IC y del deterioro renal.	Candidiasis genitales (balanitis/vaginitis). Hipotensión. Cetoacidosis auglucémica (en pacientes insulino pénicos, enfermedades intercurrentes...)	No iniciar si FG < 60 ml/min/1,73 m ² antecedentes de amputación o tendencia a hipotensión. Retirar si FG < 45.
iDPP4	Pocos efectos adversos. No hipoglucemias. No aumento de riesgo CV. No aumento de peso.	Aumento de riesgo de IC (saxagliptina).	Evitar saxagliptina si IC. En enf. renal reducir dosis de todos excepto Lina. No asociar con arGLP1. Evitar si antecedentes de pancreatitis.
arGLP1	Eficacia elevada. No hipoglucemias. Reducción de peso, presión arterial. Prevención de eventos CV. Disminuyen proteinuria	Gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos). Se debe titular dosis para evitarlo. Inyectable.	No financiado si IMC < 30 kg/m ² . No iniciar si antecedentes de pancreatitis. Retirar si FG < 30 ml/min/1,73m ² o < 15 ml/min/1,73 m ² (lira, dula, o semaglutida).
Gliclazida	Eficacia hipoglucemiante. Bajo coste.	Hipoglucemias. Aumento de peso. Deterioro de la célula beta.	Evitar si riesgo de hipoglucemia; aicano, fragilidad, problema social, vive solo. No iniciar si FG < 45/45 o retirar si FG < 30.30.
PIO	De elección en el HGNA. Disminución de resistencia a la insulina. Eficacia hipoglucemiante. Uso en FG bajo.	Aumento de peso. Edemas. Aumento de riesgo de fracturas	No iniciar si IC, antecedentes de edemas o hematuria no diagnosticada.

MTF = metformina; iSGLT2 = i Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; iDPP4 = inhibidores de la dipeptidilpeptidasa tipo 4; arGLP1 = agonistas del receptor de glucagon-like peptide-1; PIO = Pioglitazona. HGNA: hígado graso no alcohólico. FG = filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²); IC = insuficiencia cardiaca.

Figura 3 Beneficios, efectos adversos, tolerabilidad y restricciones de uso de los fármacos no insulínicos.

Diferentes tasas de eventos cardiovasculares en los estudios de seguridad cardiovascular

Estudio	iSGLT2			arGLP-1					iDPP4			
	EMPA-REG ¹	CANVAS ²	DECLARE ³	LIXA ⁴	LEADER ⁵	SUSTAIN ⁶	EXSCEL ⁷	HARMONY ⁸	SAVOR-TIMI ⁹	EXAMINE ¹⁰	TECOS ¹¹	CARMELINA ¹²
	Empaglifozina	Canaglifozina	Dapaglifozina	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida	Exenatida-Lar	Albiglutida	Saxagliptina	Alogliptina	Stagliptina	Linagliptina
MACE	0,86 0,74-0,99	0,86 0,75-0,97	0,93 0,84-1,03	1,02 0,89-1,17	0,87 0,78-0,97	0,74 0,58-0,95	0,91 0,83-1,00	0,78 0,68-0,90	1,0 0,89-1,08	0,96 upper 1,16	0,98 0,89-1,08	1,02 0,89-1,17
Muerte CV	0,62 0,49-0,77	0,87 0,72-1,06	0,98 0,82-1,17	0,98 0,78-1,22	0,78 0,66-0,93	0,98 0,65-1,48	0,88 0,76-1,02	0,93 0,73-1,19	1,03 0,871,22	0,79 0,60-1,04	1,03 0,89-1,9	0,96 0,81-1,14
IM no fatal	0,87 0,70-1,09	0,85 0,69-1,05	0,89 0,77-1,01	1,03 0,87-1,22	0,88 0,75-1,03	0,74 0,51-1,08	0,97 0,85-1,10	0,75 0,61-0,90	1,95 0,80-1,22	1,08 0,88-1,33	0,95 0,81-1,11	1,12 0,90-1,40
Ictus no fatal	1,24 0,92-1,67	0,90 0,71-1,15	1,01 0,84-1,21	1,12 0,79-1,58	0,89 0,72-1,11	0,61 0,38-0,99	0,85 0,70-1,03	0,86 0,66-1,14	1,11 0,88-1,39	0,91 0,55-1,50	0,97 0,89-1,08	0,91 0,67-1,23
Hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC)	0,65 0,50-0,85	0,67 0,52-0,87	0,73 0,61-0,88	0,96 0,75-1,23	0,87 0,73-1,05	1,11 0,77-1,61	0,94 0,78-1,13	0,85 0,70-1,04	1,27 1,07-1,51	1,07 0,78-1,15	1,00 0,83-1,20	0,90 0,74-1,08
Muerte por cualquier causa	0,68 0,57-0,82	0,87 0,74-1,01	0,93 0,82-1,04	0,94 0,78-1,13	0,85 0,74-0,97	1,05 0,74-1,50	0,86 0,77-0,97	0,95 0,79-1,16	1,11 0,96-1,27	0,88 0,71-1,09	1,01 0,90-1,14	0,98 0,84-1,13
Muerte CV u hospitalización por IC ^a primary endpoint			0,83 0,73-0,95									

EMPA-REG, CANVAS, LEADER, SUSTAIN, EXSCEL, HARMONY, SAVOR-TIMI, EXAMINE, CARMELINA (3-point MACE: Time to first occurrence of CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke)
TECOS, LIXA (4-point MACE: Time to first occurrence of: CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke, hospitalization for unstable angina).

1.-N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 2.-N Engl J Med 2017; 377:644-657 3.-N Engl J Med 2019; 380:347-357 4.-N Engl J Med 2016; 373:2247-2257 5.-N Engl J Med 2016; 375:1834-1844 7.-N Engl J Med 2017; 377:1228-1239 8.-Lancet 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529 9.-N Engl J Med 2013; 369:1317-1326 10.-N Engl J Med 2013; 369:1327-1335 11.-N Engl J Med 2015; 373:232-242 12.-JAMA. 2019;321(11):69-79

Figura 4 Diferentes tasas de eventos cardiovasculares en los estudios de seguridad cardiovascular.

progresión de enfermedad renal (p.ej., pacientes con albuminuria).

Su efecto adverso más frecuente son las infecciones micóticas (vaginitis, balanitis); en caso de aparecer, deben tratarse, y valorar de acuerdo con el paciente la sustitución del fármaco si son recidivantes. Su uso en pacientes frágiles y/o con riesgo de hipovolemia debe realizarse con precaución para evitar episodios de hipotensión (p.ej., ancianos). Cuando los iSGLT2 se usen en combinación con insulina o sulfonilurea se recomienda valorar la reducción de la dosis para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Los iSGLT2 están indicados en monoterapia en los pacientes con DM2 intolerantes a metformina o en los que esta esté contraindicada y presenten mal control con dieta y ejercicio. En terapia combinada pueden utilizarse junto a cualquier otro hipoglucemiante, incluyendo insulina. Como población de mayor interés para el uso de estos fármacos podrían destacarse los pacientes en prevención secundaria CV o con albuminuria o con insuficiencia cardiaca o en riesgo de padecerla, o en prevención primaria en pacientes con sobrepeso/obesidad que precisen un descenso conjunto de HbA1c, peso y presión arterial²⁶.

Los arGLP1 son péptidos de acción similar al GLP1 endógeno producido a nivel intestinal y en otros órganos, que estimulan la producción de insulina por el páncreas, pero dependiente del nivel de glucemia, por lo que no producen hipoglucemias. También actúan inhibiendo la secreción de glucagón por la célula alfa e inhibiendo la gluconeogénesis. Aumentan la sensación de saciedad, por enlentecimiento del vaciado gástrico y acción sobre el sistema nervioso central. Se administran por vía subcutánea a dosis fija, previa

titulación inicial, y a diferencia de la insulina, no precisan autoanálisis glucémico capilar ni ajuste de dosis. Los efectos adversos más frecuentes al inicio son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas), que suelen disminuir con el tiempo y pueden disminuirse titulando la dosis inicial. Reducen la HbA1c en torno al 1-2%. Inducen pérdida de peso y descenso de la presión arterial sistólica y diastólica. Son fármacos muy potentes en la reducción de HbA1c, incluso superando a la insulina, reduciendo peso y sin riesgo de hipoglucemia. En los pacientes que se precise terapia inyectable los arGLP1 serán de elección². Hasta la fecha, solo liraglutida¹² y semaglutida¹³ han demostrado en pacientes en prevención secundaria reducir el objetivo compuesto (MACE) de muerte CV o ingreso hospitalario por cardiopatía isquémica o ictus. Dulaglutida tiene previsto publicar resultados en breve (REWIND trial). Liraglutida se administra diariamente, mientras dulaglutida, exenatida-Lar y semaglutida son de administración semanal.

Exenatida y lixisenatida deberán suspenderse cuando el FGE se encuentre por debajo de 30 ml/min/1,73 m²; exenatida-Lar puede usarse hasta 50 ml/min/1,73 m²; dulaglutida, semaglutida y liraglutida, hasta 15 ml/min/1,73 m².

En España su prescripción requiere la necesidad de visado, que autoriza su uso financiado solo en pacientes con obesidad (IMC > 30 kg/m²).

Liraglutida, dulaglutida y albiglutida están indicados en monoterapia en pacientes con DM2 intolerantes o con contraindicación a la metformina que presenten mal control con dieta y ejercicio. En terapia combinada, pueden utilizarse junto a cualquier otro hipoglucemiante oral, salvo los iDPP4, y pueden utilizarse con insulina basal.

Como población de mayor interés para el uso de estos fármacos podrían destacarse los pacientes con obesidad, bien en prevención secundaria CV o bien en prevención primaria que precisen un descenso conjunto de HbA1c, peso y presión arterial, así como en pacientes obesos con albuminuria.

Los iDPP4 inhiben la degradación de las incretinas intestinales (GLP1) por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), favoreciendo la acción incretínica y estimulando la producción de insulina por el páncreas dependiente de la glucosa, por lo que no producen hipoglucemias. Su eficacia en la reducción de HbA1c es alrededor del 0,7% y son neutros en cuanto a modificación del peso o la presión arterial. Se administran por vía oral una vez al día (salvo vildagliptina, dos veces al día). Son fármacos bien tolerados y con pocos efectos adversos. Salvo linagliptina, precisan ajuste de dosis en caso de FGe por debajo de 45 ml/min/1,73 m² (vildagliptina < 50 ml/min/1,73 m²). Son fármacos seguros desde el punto de vista CV. El estudio TECOS²⁷ con sitagliptina ha demostrado que no hay un aumento del riesgo CV, al igual que los estudios con alogliptina, linagliptina y saxagliptina²⁸⁻³⁰. Sin embargo, en el SAVOR-TIMI con saxagliptina se observó un incremento de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca³⁰. Los iDPP4 están indicados en monoterapia en los pacientes con DM2 intolerantes a metformina o en los que esta esté contraindicada y presenten mal control con dieta y ejercicio. En terapia combinada pueden utilizarse junto a cualquier otro hipoglucemiante, incluyendo insulina, salvo con arGLP1, por compartir mecanismo de acción y no mejorar la eficacia. Como población de mayor interés para el uso de estos fármacos podrían destacarse los pacientes en prevención primaria CV, o con riesgo de hipoglucemia (personas mayores, insuficiencia renal, paciente frágil).

Las sulfonilureas y glinidas estimulan la secreción de insulina por el páncreas a través del cierre de los canales de potasio de forma independiente del nivel glucémico. Debe evitarse el uso de glibenclamida por el mayor riesgo de hipoglucemia y el de las glinidas por la peor adherencia terapéutica al tener que administrarse tres veces al día. Gliclazida es la sulfonilurea de elección en base a su perfil de seguridad y evidencias disponibles^{31,32}.

El estudio ADVANCE²³ demostró que el control glucémico intensivo con gliclazida redujo la incidencia de nefropatía (HR: 0,79; IC 95%: 0,66-0,93), aunque no hubo beneficio en la reducción de eventos CV (HR: 0,94; IC 95%: 0,84-1,06) o mortalidad CV o total (HR: 0,93; IC 95%: 0,83-1,06).

Entre los efectos adversos más frecuentes destacan la hipoglucemia y el aumento de peso. Se ha descrito un posible incremento de riesgo CV probablemente más ligado a las sulfonilureas de primera generación³³. No se recomienda su uso en pacientes con hipoglucemias previas, ancianos, pacientes que viven solos, pacientes en prevención secundaria CV, y debe tenerse precaución en pacientes tratados con insulina o pacientes que presentan insuficiencia renal. Pueden usarse en monoterapia en los pacientes con DM2 que presenten mal control con dieta y ejercicio. En terapia combinada pueden utilizarse junto a cualquier otro hipoglucemiante, incluyendo insulina, aunque debe tenerse en cuenta el incremento del riesgo de hipoglucemias. Como población de mayor interés para el uso de estos fármacos

podrían destacarse los pacientes en prevención primaria CV, con normopeso, varones³⁴, sin riesgo de hipoglucemias³⁵, o diabetes con pocos años de evolución, donde son fármacos con una buena relación coste/eficacia.

Las glinidas no son un tratamiento para priorizar, pues comparten los inconvenientes de las sulfonilureas y la necesidad de tres tomas al día, lo que dificulta la adherencia terapéutica. En casos en que otras alternativas no sean útiles o posibles y predomine la hiperglucemia posprandial, la repaglinida puede ser de utilidad. En presencia de insuficiencia renal no precisan ajuste dosis, pero su vida media aumenta con FGe < 30 ml/min/1,73 m².

La pioglitazona es un fármaco excelente para reducir la resistencia a la insulina a nivel hepático y en tejido adiposo y muscular (pacientes con síndrome metabólico). Aunque se puede utilizar en monoterapia, su uso es preferible en asociación con insulina, para disminuir las dosis de esta, o con iSGLT2 o arGLP1. Se recomienda usar dosis no mayores de 15 mg. Entre sus beneficios destaca la prevención CV (prevención del ictus y posiblemente en demencia) y su mayor durabilidad en el mantenimiento del control metabólico a largo plazo respecto a las sulfonilureas³⁶⁻³⁸. En prevención secundaria CV reduce la incidencia de eventos CV pero no el de mortalidad total, y aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca³⁹. Entre sus inconvenientes estarían el aumento de peso y la contraindicación en pacientes con insuficiencia cardíaca. Está especialmente indicada en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. En pacientes con síndrome metabólico puede ser una opción eficaz ante el fracaso de otras opciones.

La acarbosa y el miglitol están en desuso debido a su menor eficacia, a la necesidad de tres tomas al día y a sus efectos adversos gastrointestinales.

En la [tabla 3](#) se presentan las evidencias para las recomendaciones de tratamiento de la DM2 (sistema GRADE). En la [figura 5](#) se describe el uso de fármacos y el ajuste de dosis en pacientes con filtrado glomerular reducido.

Terapia combinada con tres fármacos

La triple terapia seguiría las mismas recomendaciones realizadas anteriormente. Así, en pacientes en prevención secundaria CV se recomienda priorizar la triple asociación de metformina, iSGLT2 y arGLP1. En prevención primaria CV con obesidad se recomendaría priorizar metformina + iSGLT2 + iDPP4, o bien la misma asociación anteriormente comentada. En pacientes sin obesidad ni eventos CV metformina + gliclazida + iDPP4 puede ser una buena combinación si el paciente no presenta riesgo de hipoglucemia. La única asociación contraindicada es la de iDPP4 con arGLP1. No se recomienda asociar más de tres fármacos no insulínicos, dado que no existe evidencia actual que avale su beneficio.

Insulinización

Si no se consiguen los objetivos de control glucémico con tres fármacos no insulínicos, debería considerarse iniciar la insulinización. No obstante, en pacientes con obesidad (IMC > 30), si no se ha empleado un arGLP1, se recomienda su uso antes de iniciar la insulina^{40,41}.

Tabla 3 Evidencias para las recomendaciones de tratamiento de la diabetes tipo 2 (sistema GRADE)

Recomendaciones	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Metformina debe emplearse como el primer fármaco de elección en el tratamiento de la diabetes tipo 2	Alta	Fuerte a favor
Metformina debe mantenerse en todas las combinaciones, incluyendo insulina, salvo contraindicación o intolerancia	Alta	Fuerte a favor
En prevención secundaria cardiovascular los fármacos de elección son los iSGLT2 (empaglifozina, canaglifozina) y los arGLP1 (liraglutida, semaglutida)	Alta	Fuerte a favor
Se recomienda priorizar el uso de fármacos de dosis única diaria, así como las terapias combinadas a dosis fijas, porque facilitan la adherencia terapéutica	Alta	Fuerte a favor

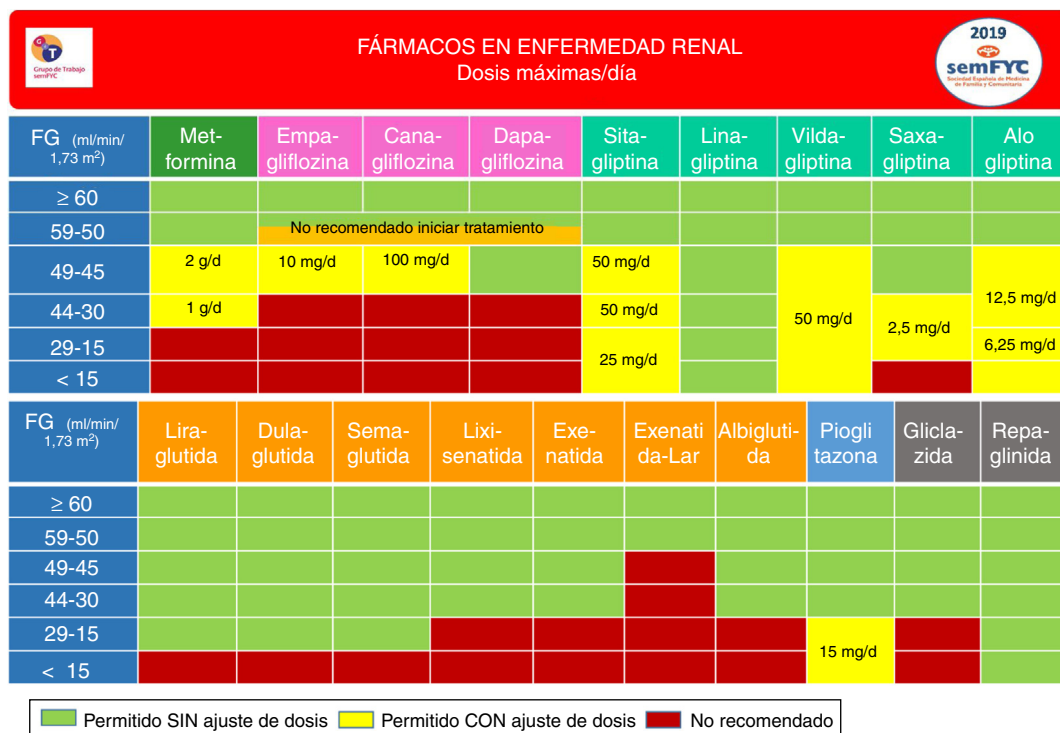


Figura 5 Función renal y uso de los fármacos no insulínicos.

La insulinización requiere impartir medidas de educación terapéutica tanto al paciente como a sus familiares. Para ello, se trabajará conjuntamente con enfermería, principal responsable de la educación terapéutica, revisando la técnica de inyección, la monitorización de la glucemia, el ajuste de dosis, el almacenamiento de insulina, el reconocimiento y tratamiento de la hipoglucemia y las recomendaciones en caso de enfermedad intercurrente u otras situaciones especiales.

La insulina debe ser un fármaco de elección en los siguientes supuestos:

- De forma transitoria en el momento del diagnóstico, si el paciente presenta sintomatología cardinal y pérdida de peso, y/o cifras muy elevadas de glucemia (> 300 mg/dl; HbA1c > 10%)⁴, reevaluando posteriormente la posibilidad del paso a medicación no insulínica si las necesidades de insulina basal son inferiores a 20 U/día. También puede ser

necesaria la insulinización transitoria en algunas circunstancias o episodios intercurrentes (enfermedad febril, tratamiento con corticoides, cirugía mayor, embarazo, hospitalizaciones...).

- De forma permanente cuando sea necesaria para alcanzar y mantener un adecuado control glucémico⁴². Se recomienda mantener el tratamiento con metformina, iDPP4, arGLP1 o con iSGLT2 si el paciente ya los estaba tomando, y vigilar la evolución de pacientes tratados con pioglitazona, por el mayor riesgo de edemas. Respecto a las sulfonilureas, si se retiran, es importante explicar al paciente que puede experimentar un empeoramiento del control glucémico hasta la titulación adecuada de la insulina basal; si se mantienen, se aconseja reducir su dosis por el riesgo de hipoglucemia. En cualquier caso, las sulfonilureas/secretagogos sí deben suspenderse cuando se utilice insulina rápida o mezclas⁴³.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declararan no tener conflictos de intereses en relación con la redacción de este documento. Las recomendaciones incluidas en el mismo se basan en la evidencia científica y en la experiencia y el consenso de los autores.

Bibliografía

- American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42 Suppl 1:S7-12, <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-S001>.
- Saheb Kashaf M, McGill ET, Berger ZD. Shared decision-making and outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2017;100:2159-71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2017.06.030>.
- Liebl A, Khunti K, Orozco-Beltran D, Yale JF. Health economic evaluation of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice focused review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2015;8:13-9, <http://dx.doi.org/10.4137/CMED.S20906>.
- American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42 Suppl 1:S61-70, <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-S006>.
- Brotos Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Fondón León C, Lobos-Bejarano JM, Martín Rioboó##E, et al., Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPs. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPs 2018. *Aten Primaria*. 2018;50 Suppl 1:4-28, [http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567\(18\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567(18)30360-3).
- Cahn A, Raz I, Kleinman Y, Balicer R, Hoshen M, Lieberman N, et al. Clinical assessment of individualized glycemic goals in patients with type 2 diabetes: Formulation of an algorithm based on a survey among leading worldwide diabetologists. *Diabetes Care*. 2015;38:2293-300, <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0187>.
- Khunti K, Kosiborod M, Ray KK. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: Time to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1337-41, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13243>.
- Orozco-Beltrán D, Mata-Cases M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J, Miranda C. [Adherence of type 2 diabetes mellitus approach: Current situation and possible solutions]. *Aten Primaria*. 2016;48:406-20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.09.001>.
- Sapkota S, Brien JA, Greenfield JR, Aslani P. a systematic review of interventions addressing adherence to anti-diabetic medications in patients with type 2 diabetes—Components of interventions. *PLoS One*. 2015;10:e0128581, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0128581>.
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-51, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1).
- Ezkurra Loiola P, Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona: Euromedice Vivavctis; 2016.
- Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. 2018.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, 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;164:740-51, <http://dx.doi.org/10.7326/M15-2650>.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [consultado 14 Ene 2019]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>.
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al., Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin b12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1754-61, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3754>.
- Tamai D, Awad AA, Chaudhry HJ, Shelley KH. Optimizing the medical management of diabetic patients undergoing surgery. *Conn Med*. 2006;70:621-30.
- Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology*. 2010;254:261-9.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S88-103, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.034>.
- Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:841-9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01416.x>.
- Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: Initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012;66:446-56.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al., DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
- AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal [consultado 23 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
- Goldman JD. Combination of empagliflozin and metformin therapy: A consideration of its place in type 2 diabetes therapy. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2018;11, <http://dx.doi.org/10.1177/1179551418786258>.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al., TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on

- cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232–42, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>.
28. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al., EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>.
 29. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al., CARMELINA Investigators. 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.* 2018;2, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18269>.
 30. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al., SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–26, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>.
 31. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2014;9:e82880, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0082880>.
 32. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110:75–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2015.07.002>.
 33. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, 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;164:740–5.
 34. Dennis JM, Henley WE, Weedon MN, Lonergan M, Rodgers LR, Jones AG, et al., MASTERMIND Consortium. Sex and BMI alter the benefits and risks of sulfonylureas and thiazolidinediones in type 2 diabetes: A framework for evaluating stratification using routine clinical and individual trial data. *Diabetes Care.* 2018;41:1844–53, <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-03444>.
 35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian New Drugs for Type 2. Diabetes: Second-Line Therapy — Science Report-05-2017 [consultado 15 Feb 2018]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2DM_Final_Recommendations.pdf.
 36. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al., PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–89.
 37. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al., PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38:865–73.
 38. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study Investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: Results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J.* 2008;155:712–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.029>.
 39. De Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:134, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>.
 40. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:228–38, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12805>.
 41. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:123–39, <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S130834>.
 42. Artola S. Inicio de insulización. *Diabetes Práctica.* 2017;08 Supl Extr 4:1–24, <http://dx.doi.org/10.26322/2013.7923.1505400426.03>.
 43. Girbés Borrás J, Escalada San Martín J, Mata Cases M, Gómez-Peralta F, Artola Menéndez S, Fernández García D, et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65 Suppl 1:1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.002>.