

# Criterios de utilización de antidiabéticos no insulínicos en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Criterios

<b>Contenidos</b>	
<b>Alcance y objetivos</b>	
<b>Resumen ejecutivo</b>	
<b>1 Introducción</b>	1.1. Epidemiología 1.2. Manejo de la diabetes mellitus Tipo 2 1.3. Objetivos de control de HbA1c
<b>2 Tratamiento farmacológico</b>	2.1 Biguanidas: metformina 2.2 Sulfonilureas 2.3 Meglitinidas 2.4 Tiazolidinoínas 2.5 Inhibidores de la alfa-glucosidasa:acarbosa 2.6 Inhibidores de la dipeptidil pepsidasa tipo 4 2.7 Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 2.8 Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
<b>Anexo 1</b>	Dosis de ADNI en función del estadio de ERC
<b>Anexo 2</b>	Estudios de eficacia y seguridad de ADNI
<b>Anexo 3</b>	Escalas de valoración geriátrica
<b>Anexo 4</b>	Insuficiencia hepática
<b>Anexo 5</b>	Embarazo, lactancia y fertilidad
<b>Anexo 6</b>	Coste tratamiento al mes de los ADNI
<b>Anexo 7</b>	Indicaciones financiadas por el Sistema Nacional de Salud en el tratamiento de la DM2 en adultos que requieren visado
<b>Bibliografía</b>	

### Coordinación:

Lucía Jamart Sánchez. Subdirección de Farmacia y PS

### Grupo editor:

Cristina Casado Reina. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Norte

Lucía Jamart Sánchez. Farmacéutica Atención Primaria. Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Henar Martínez Sanz. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Sureste

Beatriz Medina Bustillo. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Sur

Carmen Marina Meseguer Barros. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Oeste

Carolina Pozuelo González. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Centro

### Revisores externos:

Roberto Alcázar Arroyo. F.E.A. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor

Alfonso Luis Calle Pascual. Jefe de Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Clínico San Carlos en representación de la Sociedad de Endocrinología Diabetes y Nutrición de la Comunidad de Madrid (SENDIMAD)

Inmaculada Fernández Esteban. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Centro

Alberto Fernández Martínez. F.E.A. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Móstoles en representación de la Sociedad de Endocrinología Diabetes y Nutrición de la Comunidad de Madrid (SENDIMAD)

### Autores:

(Por orden alfabético):

Javier Abellán Martínez. F.E.A. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Móstoles

Rafael Aguilera Vizcaino. Farmacéutico Atención Primaria. Dirección Asistencial Norte

Victoria Alcázar Lázaro. F.E.A. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Severo Ochoa

Miguel Ángel Alonso Saavedra. Farmacéutico Atención Primaria. Dirección Asistencial Este

Sara Artola Menendez. Médico de Familia. C.S José Marvá. Dirección Asistencial Norte

Rafael Bielza Galindo. F.E.A. de Geriátría. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Sofía

Elena Capilla Santamaria. Farmacéutica de atención a centros sociosanitarios. Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Cristina Casado Reina. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Norte

Patricia De Sequera Ortiz. F.E.A. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor

Jose Ángel Díaz Pérez. F.E.A. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Clínico San Carlos

Santiago Díaz Sánchez. Médico de Familia. C.S Pintores. Dirección Asistencial Sur

Ana Díez Alcántara. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Noroeste

M<sup>a</sup> Isabel Egocheaga Cabello. Médico de Familia. C.S Isla de Oza. Dirección Asistencial Norte

Ana M<sup>a</sup> Gómez Pedrero. F.E.A. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Jose Manuel Izquierdo Palomares. Farmacéutico Atención Primaria. Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Lucía Jamart Sánchez. Farmacéutica Atención Primaria. Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Rafael Llanes De Torres. Médico de Familia. C.L Pelayos de la Presa. Dirección Asistencial Oeste

Henar Martínez Sanz. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Sureste

Beatriz Medina Bustillo. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Sur

Carmen Marina Meseguer Barros. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Oeste

Blanca Novella Arribas. Médico de Familia. Agencia de Tecnologías Sanitarias. C. Madrid

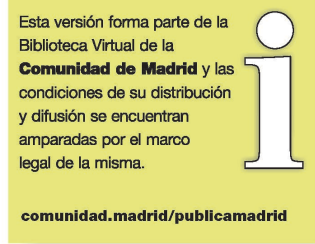
Juan Carlos Obaya Rebollar. Médico de Familia. CS La Chopera. Dirección Asistencial Norte

Laura Portillo Horcajada. F.E.A. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Infanta Sofía

Carolina Pozuelo Gonzalez. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Centro

Luis Rubio Toledano. Médico de Familia. Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Alberto Socorro García. Subdirector Médico. Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela



**Edita:** Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

**ISSN:** 2174-405X

**Disponible en:** <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/Protocolos.aspx>  
<https://comunidad.madrid/accion-gobierno/publicamadrid>

Elaboración: Grupo multidisciplinar formado por médicos y farmacéuticos de atención primaria y hospitalaria

El documento ha sido publicado en la intranet para su revisión externa por los profesionales del SERMAS y se ha informado al respecto a los Hospitales y Direcciones Asistenciales de Atención Primaria..

Revisado y aprobado por el Comité Director en Farmacoterapia en Febrero 2020.

Se autoriza la reproducción total o parcial de los contenidos de este documento de carácter público, siempre que se cite la fuente, no se manipulen ni alteren los contenidos y no se utilicen directamente con fines comerciales.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores del documento han realizado la declaración de intereses aprobada por el Consejo Asesor en Farmacia de la Comunidad de Madrid.

**Este documento se citará como:**

Criterios para la utilización de antidiabéticos no insulínicos en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. Madrid: Comunidad de Madrid, Servicio Madrileño de Salud ,Consejería de Sanidad; Febrero 2020. 86 p. (Criterios: nº 10)

## Acrónimos/Siglas utilizados en el texto

ACV:	Accidente Cerebrovascular
ADA:	American Diabetes Association
ADNI	Antidiabético No Insulínico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
aGLP1	Análogos del péptido 1 similar a glucagón
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ALT	Alanina aminotransferasa
ARA-II	Antagonista de los receptores de la angiotensina II
CV	Cardiovascular
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FDA	Food and Drugs Administration
FGe	Filtrado glomerular estimado (se expresa en mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
FRCV	Factor de Riesgo Cardiovascular
GI	Gastrointestinal
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IAG	Inhibidor de la alfa-glucosidasa
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
IC95%	Intervalo de confianza 95%

iDPP4	Inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de Masa Corporal
IR	Insuficiencia Renal
iSGLT2	Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2
ITU	Infección del Tracto Urinario
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MA	Metaanálisis
MACE	Mortalidad por causa CV, IAM no fatal y ACV no fatal
MET	Metformina
NNH	Número de pacientes a tratar durante un tiempo determinado con un fármaco para que se produzca un efecto adverso
NNT	Número de pacientes a tratar durante un tiempo determinado con un fármaco para que uno obtenga un efecto beneficioso o evite un evento
NYHA	New York Heart Association
RAM	Reacción adversa a medicamentos
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RS	Revisión Sistemática
SU	Sulfonilureas

## Alcance y objetivos

El objetivo de este documento es realizar una revisión basada en la evidencia científica para realizar recomendaciones en la selección de antidiabéticos no insulínicos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. **Para ello se ha evaluado la eficacia, seguridad y eficiencia de los fármacos antidiabéticos no insulínicos en los distintos grupos de población en función de sus condicionantes clínicos y se ha tenido en cuenta las indicaciones autorizadas en las fichas técnicas y los criterios de financiación que establece el Ministerio de Sanidad.**

Dicho documento ha sido consensuado por diferentes grupos de profesionales de distintos ámbitos asistenciales y especialidades médicas, y está dirigido a los profesionales de atención primaria y hospitalaria de la Comunidad de Madrid que manejan y prescriben antidiabéticos no insulínicos en este tipo de pacientes.

El presente documento será revisado y actualizado a medida que se vayan incorporando nuevos antidiabéticos no insulínicos, se publiquen datos relevantes sobre la seguridad y efectividad, o se produzcan cambios en las indicaciones y/o criterios de financiación de los mismos.

## Resumen ejecutivo

El manejo de la DM2 es complejo y requiere 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 FRCV.

Actualmente la excelencia en el tratamiento de la DM2 se consigue realizando un tratamiento personalizado atendiendo a los condicionantes particulares de los pacientes y de la evolución y curso de la propia enfermedad.

El objetivo principal del tratamiento es reducir el riesgo de complicaciones diabéticas, por lo que los fármacos deben seleccionarse de forma individualizada considerando los beneficios, los riesgos y el coste. En relación a las cifras de HbA1c se recomienda establecer objetivos de forma personalizada, teniendo en cuenta que en pacientes de edad avanzada no se aconsejan criterios estrictos y dependerán de la situación funcional, mental y expectativa de vida libre de incapacidad, basando la valoración en los criterios de fragilidad.

De forma general, **el primer escalón consiste en modificar el estilo de vida e intaurar medidas higiénico-dietéticas valorando el inicio del tratamiento farmacológico de forma precoz.**

**Metformina se recomienda como primera opción en monoterapia o terapia combinada salvo contraindicación o intolerancia.** Si no se logra un control metabólico adecuado, se añade otro fármaco (Tabla 1) cuya selección se realizará considerando **las características del paciente** (comorbilidades asociadas, obesidad, riesgo de hipoglucemias, fragilidad, preferencias...) y del **fármaco** (eficacia, potenciales efectos adversos y coste). **El factor más limitante en la selección del fármaco es el valor de FGe (Anexo 1).**

El tratamiento con insulina es una alternativa en cualquier momento de la evolución de la enfermedad (no siendo objeto de revisión en este documento), incluso en el inicio en pacientes que presentan síntomas de alerta incipiente (pérdida de peso, pérdida de apetito....) y/o las glucemias son muy elevadas.

La finalidad de este documento es realizar recomendaciones que ayuden a seleccionar el tratamiento más adecuado con ADNI en los distintos escenarios clínicos en los que se puede encontrar el paciente con DM2. En la tabla 2 se reflejan los ADNI recomendados. Para la realización de recomendaciones y situaciones en las que se desaconsejan determinados fármacos se ha considerado la información recogida en las fichas técnicas de los diferentes ADNI.

En el caso de los aGLP1 se han realizado las recomendaciones según la resolución del Ministerio de Sanidad, en la que **se establece el requerimiento de visado para su financiación.**

**Tabla 1. Criterios para la selección de antidiabéticos no insulínicos. Adaptada de recomendaciones ADA 2019.**

	<b>Metformina</b>	<b>Gliclazida</b>	<b>Pioglitazona</b>	<b>iDPP4 *</b>	<b>aGLP-1 †</b>	<b>iSGLT2 ‡</b>	<b>Repaglinida</b>	
<b>Eficacia CV</b>	↓ IAM y mortalidad	Neutro en MACE ↓ complicaciones microvasculares	Posible ↓ eventos CV <sup>1</sup>	Efecto CV neutro en MACE <sup>1</sup>	Lixisenatida exenatida: neutro en MACE  Liraglutida Dulaglutida Semaglutida <sup>2</sup> ↓MACE	Dapagliflozina neutro en MACE  Empagliflozina Canagliflozina: ↓ MACE  Dapagliflozina: ↓ Muerte CV - hospitalización por IC	No estudios	
<b>Eficacia (↓HbA<sub>1c</sub>)</b>	Alta	Alta	Alta	Media	Alta	Media	Media	
<b>Riesgo hipoglucemia</b>	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	
<b>Peso</b>	= ó ↓	↑ <sup>3</sup>	↑	=	↓↓	↓	↑	
<b>RAM</b>	<b>Muy Frecuentes (≥1/10) o Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	Trastornos GI Trastornos del gusto	Hipoglucemia leves	Fracturas óseas Infecciones del tracto respiratorio superior Hipoestesias Alteraciones de la visión	Hipoglucemia (sólo en combinación) Nasofaringitis	Trastornos GI Reacciones locales	Infecciones genitourinarias Dislipemia	Hipoglucemia
	<b>Otras menos frecuentes (&gt;1/100 a &lt;1/10.000) o de frecuencia desconocida</b>	Acidosis láctica Déficit vitamina B12	Hipoglucemia grave	Edemas IC Cáncer de vejiga	Pancreatitis Dolor articular Hipersensibilidad Saxagliptina: Hospitalización por IC (frecuencia no conocida)	Pancreatitis	Fracturas Hipotensión Deshidratación Cetoacidosis Amputación Gangrena Fournier	Hipersensibilidad Alteraciones hepáticas Eritema multiforme (nateglinida)
<b>Coste</b>	Bajo	Bajo	Medio	Alto	Muy alto	Alto	Bajo	



### **El tratamiento con insulina es una alternativa en cualquier momento de la evolución de la enfermedad**

\*iDPP4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina.

¥ aGLP1: exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida.

§ iSGLT2: dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina.

1- Posible aumento de ingresos por IC con pioglitazona, saxagliptina y alogliptina.

2- Los resultados MACE fueron favorables para semaglutida, aunque el diseño del estudio no permite concluir superioridad.

3- Menor aumento de peso con gliclazida que con otras SU.

**Tabla 2: ADNI recomendados y desaconsejados según perfil del paciente con DM2 (más coste-efectivos en cada escenario clínico. Anexo).**

1ª elección	2ª elección monoterapia o en combinación	3ª línea en combinación	Observaciones
<b>Patología cardiovascular</b>			
<b>Paciente con evento CV previo o alto riesgo CV (REGICOR&gt;10)</b>			
MET	iSGLT-2 <sup>1</sup> Si IMC ≥ 30: aGLP1 <sup>2</sup>	Gliclazida/ iDPP4	
<b>Paciente con insuficiencia cardiaca congestiva</b>			
MET	iSGLT-2 <sup>3</sup>	Gliclazida/ iDPP4/ Si IMC ≥ 30: aGLP1	<b>Fármacos desaconsejados:</b> Pioglitazona saxagliptina y alogliptina
<b>Paciente con enfermedad renal crónica</b>			
<b>&gt; 60</b>	MET	Gliclazida Si albuminuria: iSGLT2 <sup>4</sup> Si IMC ≥ 30: aGLP1	<b>Fármacos desaconsejados según FGe<sup>5</sup></b> (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )  <b>&lt;15:</b> dulaglutida, liraglutida, semaglutida. <b>&lt;30:</b> MET, exenatida diario, lixisenatida, pioglitazona. <b>&lt;45:</b> SU. <b>&lt;50:</b> exenatida semanal. <b>&lt;60:</b> no iniciar iSGLT2. Ajustar dosis si disminuye FGe durante el tratamiento y suspender si FGe<45
<b>45-60</b>	MET <sup>6</sup>	Repaglinida iDPP4 <sup>7</sup> Si albuminuria (ya en tratamiento): iSGLT2 <sup>4</sup> Si IMC ≥ 30: aGLP1	
<b>30-45</b>	MET <sup>6</sup>	iDPP4 <sup>7</sup> Si IMC ≥ 30: aGLP1	
<b>&lt; 30</b>	iDPP4 <sup>7</sup>	Si IMC ≥ 30 y FG>15: aGLP1 (liraglutida, dulaglutida, semaglutida)	
<b>Paciente con obesidad (IMC ≥30)</b>			
MET	aGLP1 iSGLT-2	iDPP4	<b>Fármacos desaconsejados</b> SU, pioglitazona, meglitinidas.
<b>Paciente edad avanzada (realizar valoración geriátrica integral. Ver Anexo 3)</b>			
MET	iDPP-4	<b>Fármacos de uso individualizado<sup>8</sup></b> aGLP1/iSGLT-2 Repaglinida/gliclazida. <b>Ver apartado de seguridad</b>	
<b>Paciente que debuta sin condicionantes clínicos<sup>9</sup></b>			
MET	Gliclazida/ repaglinida <sup>10</sup>	Pioglitazona/ iDPP4/iSGLT-2	

## **El tratamiento con insulina es una alternativa en cualquier momento de la evolución de la enfermedad**

**MET: metformina. SU: sulfonilureas**

<sup>1</sup>Empagliflozina y canagliflozina superior a placebo en variable MACE.

<sup>2</sup>Liraglutida y dulaglutida superior a placebo en MACE. Los resultados MACE fueron favorables para semaglutida, aunque el diseño del estudio no permite concluir superioridad.

<sup>3</sup>Dapagliflozina superior a placebo en variable principal muerte CV u hospitalización por IC. Empagliflozina y canagliflozina resultado favorable en variables secundarias de hospitalización por IC.

<sup>4</sup>Canagliflozina de elección si cociente albúmina/creatinina > 300 mg/g.

<sup>5</sup>Ver Anexo 1 (ajuste de dosis de los fármacos según la función renal).

<sup>6</sup>Reducir la dosis.

<sup>7</sup>Es necesario reducir la dosis según el FGe excepto linagliptina que no precisa ajuste de dosis.

<sup>8</sup>**aGLP1:** evitar en ancianos frágiles que viven solos y tienen deterioro cognitivo o si la pérdida de peso supone un inconveniente importante. **iSGLT2:** evitar si riesgo de hipotensión, deshidratación, hipovolemia o cetoacidosis.

**Repaglinida/gliclazida:** evitar si deterioro cognitivo, antecedentes de hipoglucemia grave, larga duración de la enfermedad ( $\geq 10$  años), uso de insulina, ancianos frágiles que viven solos. **Gliclazida** no utilizar si comidas erráticas.

<sup>9</sup>Condicionantes clínicos: evento CV o alto riesgo CV (REGICOR >10), ERC, obesidad, edad avanzada y/o fragilidad.

## Patología Cardiovascular

Paciente con evento CV previo o alto riesgo CV (REGICOR>10)

Paciente con insuficiencia cardíaca congestiva

### 1ª elección: metformina

Es el fármaco de primera elección salvo contraindicación o intolerancia por la eficacia demostrada, buen perfil de seguridad y su mayor experiencia de uso. En el estudio UKPDS 34 demostró beneficio CV en pacientes con sobrepeso y se asoció con una menor ganancia de peso y un menor riesgo de hipoglucemias que la insulina o las SU. Se ha observado que la reducción de las complicaciones asociadas a la DM2 así como del riesgo de infarto de miocardio y de muerte por cualquier causa persistían tras 10 años de seguimiento.

### 2ª elección en monoterapia o en combinación: iSGLT-2/En pacientes con evento CV previo o alto riesgo CV y con IMC $\geq$ 30: aGLP1

A pesar de las limitaciones de los estudios, todos los **iSGLT2** han mostrado no inferioridad frente a placebo en la variable combinada MACE en los ECA de seguridad CV, en pacientes con enfermedad CV establecida o alto riesgo CV. En el análisis secuencial, **empagliflozina y canagliflozina** resultaron ser superiores frente a placebo, posiblemente porque incluyeron pacientes de mayor riesgo CV que en el estudio de dapagliflozina, en el que se demostró la no inferioridad frente a placebo en la reducción de la variable MACE, pero no la de superioridad. En este estudio también se analizó otra variable primaria compuesta por muerte CV u hospitalización por IC, que también mostró resultados favorables para el grupo de dapagliflozina, a expensas de la reducción de la hospitalización por IC.

Los aGLP1 están financiados en pacientes DM2 con IMC  $\geq$  30 en combinación con otros ADNI o insulina. **Liraglutida** demostró superioridad frente a placebo en la reducción de la variable combinada MACE, dichos beneficios se observaron en un contexto en el que el 81% de los participantes tenían enfermedad CV establecida. **Dulaglutida** ha mostrado superioridad frente a placebo en pacientes de alto riesgo CV (31,5% con enfermedad CV establecida). **Semaglutida** obtuvo resultados favorables frente a placebo en la variable MACE, si bien el diseño del estudio no permitió concluir superioridad. **Exenatida** y **lixisenatida** han mostrado la no inferioridad frente a placebo.

### 2ª elección monoterapia o en combinación: iSGLT-2/En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

El estudio DECLARE-TIMI 58 evaluó el efecto de **dapagliflozina** frente a placebo en 17.160 pacientes con DM2 con enfermedad CV establecida (41%) o FRCV. En este estudio además de la variable MACE también se analizó otra variable primaria compuesta por muerte CV u hospitalización por IC, que mostró resultados favorables para el grupo de dapagliflozina, a expensas de la reducción de la hospitalización por IC.

Empagliflozina y canagliflozina tienen en los estudios de seguridad cardiovascular resultados favorables en variables secundarias de hospitalización por IC.

### **3ª línea en combinación: gliclazida/iDPP4/ En pacientes con evento CV previo o alto riesgo CV y gliclazida/iDPP4/En pacientes con ICC y con IMC $\geq$ 30: aGLP1**

Aunque los estudios han mostrado resultados contradictorios en torno a la seguridad CV de las SU, la evidencia actual descarta la asociación entre las SU de 2ª y 3ª generación con un incremento de riesgo CV, e incluso con beneficios a nivel de complicaciones microvasculares, siendo la **gliclazida** la que tiene una evidencia más sólida y favorable.

Los **iDPP4** han mostrado que no incrementan los eventos CV en estudios diseñados específicamente en pacientes de alto riesgo CV, pero no que los reduzcan. No obstante la evidencia disponible no permite descartar definitivamente si aumentan el riesgo de IC como efecto de clase.

## **Paciente con enfermedad renal crónica**

### **1ª elección**

- **Si FGe  $>30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>: metformina**

**Metformina** se puede utilizar en pacientes con ERC, salvo que el FGe sea inferior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Si el FGe es de 30-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> se debe ajustar la dosis y monitorizar la función renal para minimizar el riesgo de acidosis láctica

- **Si FGe  $<30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>: iDPP4**

Los **iDPP4** presentan bajo riesgo de hipoglucemia por lo que su empleo es adecuado en pacientes de ERC. Es necesario ajustar la dosis en IR moderada-grave, excepto linagliptina que se elimina por vía hepática. Saxagliptina no se recomienda en pacientes en diálisis.

### **2ª elección monoterapia o en combinación**

- **Si FGe  $>60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>: Gliclazida/ Si albuminuria: iSGLT2/ Si IMC  $\geq$  30: aGLP1**

Aunque debido al riesgo de hipoglucemias no se consideran de elección en la ERC, podrían utilizarse SU de vida media corta: **gliclazida** sin necesidad de ajustar la dosis o **glipizida** ajustando la dosis.

La eficacia hipoglucemiante de los **iSGLT2** depende de la función renal. No se deben iniciar en pacientes FGe  $<60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, se debe ajustar la dosis si disminuye la función renal durante el tratamiento y suspender si FGe  $<45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Debe prestarse especial atención al grado de hidratación del paciente.

Canagliflozina dispone de un estudio diseñado para evaluar la eficacia en la variable compuesta por enfermedad renal terminal, duplicación de la creatinina sérica o muerte CV o renal en pacientes con cociente albúmina/creatinina  $>300$  mg/g ya tratados con IECA o ARA II. Canagliflozina obtuvo resultados favorables frente a placebo principalmente debido a una disminución de la enfermedad renal terminal y de la duplicación de la creatinina sérica. El resto de los iSGLT-2 han obtenido algún beneficio renal en los estudios de seguridad CV pero al tratarse de variables secundarias estos resultados deben ser interpretados con cautela.

Los **aGLP1** disponen de datos procedentes de variables renales secundarias y exploratorias, principalmente en la reducción de albuminuria. Debido a que los estudios no estaban diseñados para evaluar la eficacia en variables renales, estos resultados deben interpretarse con precaución.

- **Si FGe 45-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>: repaglinida/iDPP4/ Si IMC ≥ 30: aGLP1**

**Repaglinida** se puede utilizar en pacientes con ERC debido a que su eliminación es principalmente biliar.

Los **iDPP4** presentan bajo riesgo de hipoglucemia por lo que su empleo es adecuado en pacientes de ERC. Es necesario ajustar la dosis en IR moderada-grave, excepto linagliptina que se elimina por vía hepática.

En pacientes con FGe 45-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e IMC ≥ 30 se podrían utilizar con los **aGLP1**. Exenatida semanal no está recomendado en pacientes con FGe <50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y exenatida diario requiere un escalado cuidadoso de la dosis en pacientes con FG 30-50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Deben utilizarse con precaución debido a sus efectos adversos gastrointestinales que pueden producir deshidratación y empeorar la función renal.

- **Si FGe 30-45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>: iDPP4/Si IMC ≥ 30: aGLP1**

Los **iDPP4** y **aGLP1** presentan bajo riesgo de hipoglucemia. Exenatida diario requiere un escalado cuidadoso de la dosis en pacientes con FG 30-50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

- **Si FGe <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e IMC ≥ 30: aGLP1**

Se pueden utilizar los **aGLP1**, vigilando la tolerabilidad del paciente y monitorizando la función renal en caso de vómitos, diarrea o deshidratación. Liraglutida, dulaglutida y semaglutida disponen de resultados beneficiosos en variables secundarias renales, no existe experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, por lo tanto no se recomiendan en pacientes con FGe < 15 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.

### 3ª línea en combinación:

- **Si FGe >60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>: Repaglinida / iDPP4.**
- **Si FGe 45-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>: Gliclazida.**
- **Si FGe <45: Repaglinida.**

En combinación con otros ADNI y como tercera línea de tratamiento se recomienda **repaglinida** ya que su eliminación por orina es menor al 10%.

En pacientes con FGe >60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> se pueden asociar los **iDPP4** a otros ADNI debido a su bajo riesgo de producir episodios de hipoglucemia.

**Gliclazida** produce episodios de hipoglucemia, se puede utilizar con precaución en pacientes con FGe > 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

## Paciente con obesidad (IMC $\geq 30$ )

### 1ª elección: Metformina

Metformina presenta un efecto neutro en el peso corporal incluso algunos estudios han demostrado una disminución ponderal de -2 Kg en comparación con placebo.

### 2ª elección en monoterapia o en combinación: aGLP1/iSGLT2

Los **aGLP-1**, han demostrado reducir el peso en torno a 2,9 Kg, semaglutida 1 mg ha mostrado en los estudios pivotaes una mayor pérdida de peso (hasta 6,3 kg frente a insulina glargina, con una media de 4,4 Kg). Esta pérdida es más significativa al inicio de tratamiento y cuanto mayor es el IMC basal. Como desventaja se debe tener en cuenta que su administración es subcutánea y que requieren visado de inspección.

Los **iSGLT2** han mostrado una pérdida de peso de aproximadamente 2 Kg tras 6-12 meses de tratamiento, asociada a la eliminación de glucosa en orina.

### 3ª línea en combinación: iDPP4

Los iDPP4 tienen un efecto prácticamente neutro sobre el peso, oscilando entre -0,7 y + 0,6 kg.

## Paciente de edad avanzada

Se recomienda realizar una valoración geriátrica integral (evaluación clínica, funcional, mental y social) y medir tanto fragilidad como sarcopenia para adecuar el tratamiento antidiabético (Anexo 3). Con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia y otros efectos adversos, se recomienda evitar los regímenes terapéuticos complejos.

Tras clasificar al paciente con la valoración geriátrica integral, se seleccionará el fármaco considerando la función renal y los beneficios CV de los estudios.

### 1ª elección: metformina

Constituye la base del tratamiento también en esta población.

### 2ª elección en monoterapia o en combinación: iDPP4

Los **iDPP-4** no producen hipoglucemias, ganancia de peso ni interacciones medicamentosas significativas, lo que les convierte en una buena opción terapéutica para el tratamiento de la diabetes en el anciano con riesgo de hipoglucemias.

## **Fármacos de uso individualizado**

### **Gliclazida**

En caso de utilizar SU son preferibles las de vida media corta, gliclazida es la SU que presenta mejor perfil de seguridad.

El mayor inconveniente de las SU son las hipoglucemias, especialmente con glibenclamida (no recomendada en pacientes de edad avanzada), inducen ganancia de peso y su uso está limitado en la IR por el elevado riesgo de hipoglucemia. Su ventaja es que se dispone de amplia experiencia de uso y gliclazida ha demostrado disminuir las complicaciones microvasculares.

**Repaglinida** puede ser considerada como alternativa en pacientes mayores con comidas erráticas y/o insuficiencia renal.

### **aGLP1**

No se dispone de estudios que evalúen la eficacia y seguridad de los aGLP1 en pacientes de edad superior a 75 años. Presentan la ventaja de inducir pérdida de peso y no producir hipoglucemia, sin embargo su uso se asocia a frecuentes molestias gastrointestinales, precisan ajuste de dosis en IR y requieren administración subcutánea.

Podrían ser una opción en pacientes ancianos obesos y con buen estado funcional. Se deben evitar en pacientes ancianos frágiles, en los que la pérdida de peso supondría un inconveniente importante o en aquellos con antecedentes de pancreatitis o  $FGe < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ .

### **iSGLT2**

En pacientes de edad avanzada existe poca experiencia de uso, además el riesgo de deshidratación, hipovolemia o hipotensión es mayor debido a la disminución de la función renal asociada a la edad. Si el resto de alternativas no son posibles, se podrían utilizar de manera individualizada en pacientes seleccionados y con especial precaución, realizando una adecuada valoración geriátrica integral y restringiendo su uso a pacientes sin criterios de fragilidad y que no presenten deterioro funcional o cognitivo.

## **Paciente que debuta con Diabetes Mellitus tipo 2 sin condicionantes clínicos**

En los pacientes con DM2 y sin condicionantes clínicos, el comienzo del tratamiento farmacológico se realizará en función de la HbA1c de debut y la sintomatología del paciente. En todos se iniciarán medidas higiénico dietéticas siendo el fármaco de primer escalón metformina. En caso de HbA1c de 8-10% con síntomas o > 10% asintomáticas, lo habitual será añadir un segundo ADNI a metformina.

### **1ª elección: metformina**

Se recomienda metformina como fármaco de elección en el tratamiento de la DM2, salvo contraindicación o intolerancia, debido a su eficacia, seguridad, bajo riesgo de episodios de hipoglucemia, y beneficios a largo plazo.



## **2ª elección en monoterapia o en combinación: gliclazida/repaglinida**

Las SU se posicionan como segundo escalón debido a su amplia experiencia de uso, elevada eficacia hipoglucemiante, reducción de complicaciones microvasculares y bajo coste. Existen diferencias en el perfil de seguridad de las SU, siendo **gliclazida** la que presenta una evidencia más favorable en cuanto a la seguridad CV, hipoglucemias y aumento de peso. Glimperida dispone de una presentación en comprimidos divisibles que puede ser de utilidad en pacientes que se pueden beneficiar de esta ventaja posológica.

**Repaglinida** por su efecto hipoglucemiante de inicio rápido y corta duración es una opción adecuada en pacientes con horarios de comidas erráticos o hiperglucemia postprandial y como alternativa a las SU en aquellos con alergia a medicamentos que contienen el grupo químico sulfamida.

## **3ª línea en combinación: pioglitazona/iDPP4/iSGLT-2**

**Pioglitazona** puede ser de utilidad en pacientes que requieran una mayor disminución de HbA1c, siempre que no presenten historia de IC o factores de predisposición a la misma. Se debe vigilar el aumento de peso por una posible retención hídrica.

Los **iDPP4** presentan menor eficacia hipoglucemiante, pero no producen hipoglucemias, ni ganancia de peso. En la actualidad no se puede descartar que aumenten el riesgo de IC como efecto de clase.

Los **iSGLT-2** son fármacos de más reciente comercialización sobre los que se han emitido varias alertas de seguridad y con menor eficacia hipoglucemiante. En la actualidad y hasta conocer más datos acerca de su seguridad se posicionan como tercera línea de tratamiento.

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes es una enfermedad crónica y compleja que requiere atención médica continua con estrategias de reducción de riesgos multifactoriales más allá del control glucémico<sup>1</sup>.

Es una de las principales causas de complicaciones multiorgánicas, micro y macrovasculares, por lo que genera un gran impacto en la morbilidad y en el consumo de recursos sanitarios.

Se estima que en España la prevalencia global de diabetes mellitus en mayores de 18 años es de un 10,4% (8,2-14,6)<sup>2</sup>. La DM2 es la forma más frecuente de diabetes, y representa alrededor del 90% del total de casos de dicha afección<sup>2</sup>.

En la Comunidad de Madrid la tasa de incidencia de diabetes en población adulta es de 3,5 casos/1.000 personas-año, siendo la tendencia creciente frente a estudios realizados en décadas anteriores<sup>3</sup>. De acuerdo con los resultados de la última encuesta del estudio Prevalencia de Diabetes Mellitus y Factores de Riesgo Cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid (PREDIMERC), en 2015 la prevalencia de diabetes mellitus (diagnosticada y no diagnosticada) se estimó en 9,3% de la población de 30 a 74 años de edad, el doble en hombres (12,3%) que en mujeres (6,4%)<sup>4</sup>.

## 1.2 MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El manejo de la DM2 es complejo y requiere de un enfoque individualizado y multidisciplinar 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 FRCV<sup>5</sup>. Es importante que los profesionales sanitarios, realicen intervenciones educativas para ayudar a los pacientes a que modifiquen aquellos hábitos no saludables y a que establezcan las medidas más adecuadas para su buen control. Aunque no es el objetivo de este documento es importante tener en cuenta los criterios de insulinización y de sospecha de DM de tipo 1.

### **Criterios de insulinización**

1. Clínica cardinal de diabetes con glucemia >200 mg/dl
2. Hemoglobina glicada >9%
3. Hospitalizaciones frecuentes y/o situación clínica muy inestable

### **Criterios de sospecha de DM tipo 1**

1. Inicio con clínica diabética cardinal y síntomas de alerta
2. Paciente sin sobrepeso al debut, con cualquier edad
3. Historia familiar de diabetes tipo 1 o personal de otras patologías autoinmunes

### 1.3 OBJETIVOS DE CONTROL DE HbA1C

La ADA recomienda marcar objetivos de HbA1c de forma individualizada: inferior a 7% [53 mmol/mol] en la mayoría de pacientes, inferior a 6,5% [48 mmol/mol] en individuos seleccionados, si este objetivo se puede alcanzar sin que aparezca hipoglucemia significativa u otros efectos adversos del tratamiento (pacientes con diabetes de corta duración, tratada solo con cambios en el estilo de vida o metformina, larga esperanza de vida, o sin enfermedad cardiovascular significativa), y un control menos estricto, hasta el 8% [64mmol/mol] en pacientes con historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida reducida, complicaciones micro o macrovasculares y diabetes de larga evolución<sup>6</sup>.

La población de edad avanzada es muy heterogénea, lo que hace imprescindible una valoración integral del paciente, en cuanto a la comorbilidad, esperanza de vida y estatus funcional antes de plantear los objetivos metabólicos.

En base a ello, en el paciente mayor se recomienda<sup>7-9</sup>:

- HbA1c entre 7 y 7,5% en ancianos con baja comorbilidad, con buen estado cognitivo y funcionalidad y buena esperanza de vida.
- HbA1c entre 7,6 y 8,5% en ancianos frágiles, con deterioro cognitivo o funcional o corta esperanza de vida (menor a 5 años).

Recientemente, se ha publicado una guía<sup>10</sup> con la finalidad de orientar a los clínicos en los objetivos metabólicos para el manejo de la DM2, entre sus recomendaciones figura:

- Desintensificar el tratamiento farmacológico en aquellos pacientes que consigan niveles de HbA1c < 6,5%.
- Tratar los síntomas relacionados con la hiperglucemia y evitar establecer objetivos de HbA1c, en pacientes con una expectativa de vida inferior a 10 años o con una edad avanzada ( $\geq 80$  años), institucionalizados o con patologías crónicas (demencia, cáncer, ERC avanzada o EPOC o IC graves) debido a que en esta población los daños superan a los beneficios.

## 2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo principal del tratamiento es reducir el riesgo de complicaciones diabéticas, por lo que los fármacos deben seleccionarse de forma individualizada, considerando los beneficios, los riesgos, el coste y las preferencias de los pacientes.

De forma general, **el primer escalón consiste en modificar el estilo de vida e instaurar medidas higiénico-dietéticas valorando el inicio del tratamiento farmacológico de forma precoz.**

**La metformina se recomienda como primera opción en monoterapia o en terapia combinada salvo contraindicación o intolerancia.** Si no se logra un control metabólico adecuado, se añade otro fármaco cuya selección se realizará considerando las características del paciente (comorbilidades asociadas, riesgo de hipoglucemias, fragilidad, preferencias...) y del fármaco (eficacia, potenciales efectos adversos y coste). El tratamiento con insulina es una alternativa en cualquier momento de la evolución de la enfermedad (no siendo objeto de revisión en este documento). En la tabla 1 se describen los principales criterios a valorar en la selección de antidiabéticos no insulínicos.

**Tabla 1. Criterios en la selección de antidiabéticos no insulínicos. Adaptada de recomendaciones ADA 2019<sup>11</sup>.**

	<b>Metformina</b>	<b>Gliclazida</b>	<b>Pioglitazona</b>	<b>iDPP4*</b>	<b>aGLP-1<sup>‡</sup></b>	<b>iSGLT2<sup>§</sup></b>	<b>Repaglinida</b>	
<b>Eficacia CV</b>	↓ IAM y mortalidad	Neutro en MACE ↓ complicaciones microvasculares	Posible ↓ eventos CV <sup>†</sup>	Efecto CV neutro en MACE <sup>†</sup>	Lixisenatida exenatida: neutro en MACE  Liraglutida Dulaglutida Semaglutida <sup>2</sup> ↓MACE	Dapagliflozina neutro en MACE  Empagliflozina Canagliflozina: ↓ MACE  Dapagliflozina: ↓ Muerte CV - hospitalización por IC	No estudios	
<b>Eficacia (↓HbA<sub>1c</sub>)</b>	Alta	Alta	Alta	Media	Alta	Media	Media	
<b>Riesgo hipoglucemia</b>	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	
<b>Peso</b>	= ó ↓	↑ <sup>3</sup>	↑	=	↓↓	↓	↑	
<b>RAM</b>	<b>Muy Frecuentes (≥1/10) o Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	Trastornos GI Trastornos del gusto	Hipoglucemia leves	Fracturas óseas Infecciones del tracto respiratorio superior Hipoestusias Alteraciones de la visión	Hipoglucemia (sólo en combinación) Nasofaringitis	Trastornos GI Reacciones locales	Infecciones genitourinarias Dislipemia	Hipoglucemia
	<b>Otras menos frecuentes (&gt;1/100 a &lt;1/10.000) o de frecuencia desconocida</b>	Acidosis láctica Déficit vitamina B12	Hipoglucemia grave	Edemas IC Cáncer de vejiga	Pancreatitis Dolor articular Hipersensibilidad Saxagliptina: Hospitalización por IC (frecuencia no conocida)	Pancreatitis	Fracturas Hipotensión Deshidratación Cetoacidosis Amputación Gangrena Fournier	Hipersensibilidad Alteraciones hepáticas Eritema multiforme (nateglinida)
<b>Coste</b>	Bajo	Bajo	Medio	Alto	Muy alto	Alto	Bajo	

### **El tratamiento con insulina es una alternativa en cualquier momento de la evolución de la enfermedad**

\*iDPP4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina.

¥ aGLP1: exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida.

§ iSGLT2: dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina.

1- Posible aumento de ingresos por IC con pioglitazona, saxagliptina y alogliptina.

2- Los resultados MACE fueron favorables para semaglutida, aunque el diseño del estudio no permite concluir superioridad.

3- Menor aumento de peso con gliclazida que con otras SU.

En el presente documento se ha resumido la evidencia procedente de los principales estudios de eficacia y seguridad de cada grupo farmacológico. En el resumen ejecutivo se recogen las recomendaciones sobre la selección del tratamiento farmacológico según la situación clínica del paciente y las indicaciones autorizadas en las fichas técnicas y los criterios de financiación que establece el Ministerio de Sanidad.

Los estudios de eficacia se han agrupado considerando las situaciones clínicas más frecuentes en este tipo de pacientes:

- **Paciente con patología cardiovascular**
  - Paciente con evento CV previo o alto riesgo CV (REGICOR>10)
  - Paciente con insuficiencia cardíaca congestiva
- **Enfermedad renal crónica**
- **Obesidad**
- **Edad avanzada**

No es infrecuente que los pacientes presenten varios condicionantes clínicos juntos. El factor más limitante en la selección del fármaco es el valor de FGe (Anexo 1).

### **Pacientes con patología cardiovascular**

La diabetes es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en los países desarrollados, siendo la patología CV la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes diabéticos, por lo que las nuevas terapias antidiabéticas deben no solo centrarse en un control intensivo de la glucemia y de las complicaciones microvasculares, sino que además deben asegurar la reducción de las complicaciones macrovasculares.

Debido a la retirada del mercado de rosiglitazona por aumentar el riesgo de IAM y mortalidad CV, desde el año 2008 la FDA y desde el año 2015 la EMA, exigen la realización de estudios de seguridad CV para la autorización de fármacos antidiabéticos<sup>12</sup>. Por este motivo, los fármacos de más reciente comercialización, disponen de estudios específicamente diseñados para evaluar la seguridad cardiovascular frente a placebo (Anexo 2).

### **Pacientes con Enfermedad Renal Crónica**

La DM2 representa la principal causa de ERC. Se estima que el 28% de los pacientes con DM2 en España presentan ERC y que más del 3% tienen albuminuria. La albuminuria y la reducción del FGe son considerados importantes FRCV por las guías clínicas. Por eso los ECA de seguridad CV incluyen también variables renales<sup>13</sup>.

La ERC es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia. La mayoría de los fármacos antidiabéticos presentan excreción renal, por lo que su semivida se incrementa en pacientes con ERC. Por ello es muy importante minimizar el riesgo de episodios de hipoglucemia mediante el establecimiento de unos objetivos seguros de control glucémico así como una adecuada elección y dosificación de los fármacos antidiabéticos<sup>13</sup> (Anexo 1).

## Pacientes con obesidad

La ADA y la EASD inciden en la importancia de controlar el peso en los pacientes diabéticos obesos y con sobrepeso. Una pérdida de peso moderada y mantenida en el tiempo mejora el control glucémico, reduce la resistencia a la insulina y puede disminuir la necesidad de medicación en este tipo de pacientes<sup>14</sup>. En este sentido, la modificación del estilo de vida (dieta, actividad física, hábitos saludables/intervención conductual) debe ser la base del tratamiento en estos pacientes<sup>15</sup>.

El tratamiento del paciente con DM2 y obesidad dependerá de condicionantes como la edad, el grado de obesidad, la comorbilidad asociada: función renal alterada, presencia de fragilidad y posibles contraindicaciones de los fármacos<sup>16</sup>. La elección del tratamiento debe ser individualizada y en la medida de lo posible se deben priorizar aquellos fármacos antidiabéticos que o bien reducen o bien tienen un efecto neutro sobre el peso<sup>14</sup>.

## Pacientes de edad avanzada

La DM2 está estrechamente ligada al envejecimiento y su prevalencia se incrementa marcadamente con la edad. En España, el 63 % de los diabéticos (más del 90% con DM2) tienen más de 65 años y más de un tercio de la población mayor de 75 años padece diabetes<sup>7</sup>. Sin embargo, se estima que solo el 0,6% de los ECA en diabetes se dirige de forma específica a los mayores de 65 años, el 31% no incluye a este grupo de edad y casi todos excluyen a los mayores de 75 años<sup>17</sup>.

Los objetivos básicos del tratamiento de la diabetes en el paciente anciano son: conseguir un control glucémico aceptable e individualizado acorde a la valoración geriátrica integral, evitar hiperglucemias o hipoglucemias sintomáticas para conservar la capacidad funcional, principal marcador de calidad de vida en mayores<sup>7,18</sup>.

En ancianos, la diabetes se ha relacionado con: aumento del riesgo de demencia, deterioro cognitivo leve, progresión de deterioro cognitivo leve a demencia, depresión, aumento del riesgo de caídas y fracturas, osteoporosis, y discapacidad<sup>19-23</sup>. Recientemente se ha establecido la relación entre la presencia de sarcopenia y fragilidad con la diabetes independiente a la presencia de complicaciones macro o microvasculares<sup>24</sup>.

Además de estos aspectos particulares, en los ancianos es importante considerar que existe un mayor riesgo de sufrir episodios de hipoglucemia si se presentan algunos de estos factores: deterioro cognitivo, antecedentes de episodios graves de hipoglucemia, larga duración de la enfermedad ( $\geq 10$  años), comidas erráticas, uso de insulina o secretagogos (SU y meglitinidas), IR o fragilidad en ancianos que viven solos<sup>18</sup>.

En el tratamiento de la DM2 en personas mayores hay que tener en cuenta que muchas hipoglucemias son asintomáticas, debido a que no se manifiestan los síntomas de alarma adrenérgicos, o porque éstos pueden enmascarse por otras enfermedades como el deterioro cognitivo y la dificultad de algunos pacientes para comunicarse, aumentando la peligrosidad de las hipoglucemias, que pueden no ser detectadas a tiempo<sup>8</sup>. La planificación del tratamiento de la DM2 en sujetos de edad avanzada debe basarse en la valoración geriátrica integral (Anexo 3)<sup>25-27</sup>. Además, se deben incluir escalas de fragilidad o sarcopenia para adecuar el tratamiento de la diabetes en este grupo poblacional. Tras clasificar al paciente, se deberá seleccionar el antidiabético más adecuado, considerando la función renal y los beneficios cardiovasculares de los estudios<sup>7,28,29</sup>.

En cada grupo farmacológico se incluye un apartado de eficacia y otro de seguridad. En cuanto a la seguridad **se recuerda que los profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas al centro de farmacovigilancia.**

Como anexos al documento se incluyen:

- Anexo 1. Dosis de ADNI en función del estadio de ERC.
- Anexo 2. Estudios de eficacia y seguridad de ADNI.
- Anexo 3. Escalas de valoración geriátrica.
- Anexo 4. Insuficiencia hepática.
- Anexo 5. Embarazo, lactancia y fertilidad.
- Anexo 6. Coste tratamiento al mes de los ADNI
- Anexo 7. Indicaciones financiadas por el Sistema Nacional de Salud en el tratamiento de la DM2 en adultos que requieren visado

A continuación, se resume la evidencia procedente de los principales estudios de eficacia y seguridad de cada grupo farmacológico: biguanidas, SU, meglitinidas, tiazolidindionas, iDPP4, aGLP1 e iSGLT2.

## 2.1 BIGUANIDAS: METFORMINA

**Es el fármaco de elección en el tratamiento de la DM2, salvo contraindicación o intolerancia. Presenta gran experiencia de uso, eficacia hipoglucemiante, buena tolerancia y bajo coste. No produce ganancia de peso ni hipoglucemia y en los estudios ha demostrado disminución significativa de complicaciones macrovasculares. Su mayor limitación se encuentra en la necesidad de monitorizar la función renal por el riesgo de acidosis láctica.**

### EFICACIA

La ADA<sup>30</sup> y la EASD<sup>31</sup>, recomiendan metformina como fármaco de elección en el tratamiento de la DM2, salvo contraindicación o intolerancia, debido a su eficacia, seguridad, bajo riesgo de episodios de hipoglucemia, y beneficios a largo plazo.

### Pacientes con patología cardiovascular

**Metformina ha demostrado reducir las complicaciones macrovasculares.**

En el estudio UKPDS 34<sup>32</sup>, metformina demostró beneficio en las variables CV en el grupo de pacientes con sobrepeso y se asoció con una menor ganancia de peso y un menor riesgo de hipoglucemias que insulina o SU. En el seguimiento a 10 años, se observó que, tras la finalización del periodo de intervención, en el grupo de metformina persistía la reducción de las complicaciones asociadas a la DM2, así como del riesgo de IAM y de muerte por cualquier causa<sup>33</sup>.

En algunos MA<sup>34,35</sup> no se han encontrado diferencias entre metformina y los comparadores (placebo o tratamiento activo) en relación a la mortalidad total o CV. Debe tenerse en cuenta que la mayoría de los



estudios incluidos en estos MA no estaban diseñados para medir estas variables y que los resultados de los mismos fueron muy heterogéneos.

## Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

**Se puede utilizar salvo que el FGe sea inferior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Si FGe 30-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> se debe ajustar la dosis y monitorizar la función renal para minimizar el riesgo de acidosis láctica.**

Metformina se elimina principalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular, sin ser metabolizada. Por tanto, los pacientes con IR son más susceptibles a su acumulación y al desarrollo de acidosis láctica<sup>13</sup>. Sin embargo, en un MA se concluyó que la incidencia de acidosis láctica en IR leve-moderada fue similar a la de la población general de diabéticos<sup>36</sup>. En una revisión Cochrane no se encontró mayor riesgo de acidosis láctica con metformina que con otros hipoglucemiantes<sup>37</sup>. En un estudio de cohortes se observó que el riesgo de acidosis láctica sólo aumentaba cuando el FGe era menor de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>38</sup>.

Está contraindicada en aquellos casos en los que el FGe sea menor de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>39</sup>. Las dosis diarias máximas, varían en función de la FGe (Anexo 1).

Se debe evaluar el FGe antes de iniciar el tratamiento con metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la IR y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, cada 3-6 meses<sup>39</sup>.

## Pacientes con obesidad

**Metformina se considera un fármaco con efecto neutro sobre el peso corporal.**

Metformina presenta un efecto neutro en el peso corporal, algunos estudios han demostrado una disminución ponderal de -2 Kg en comparación con placebo<sup>16,40</sup>.

## Pacientes de edad avanzada

**Metformina se considera la primera línea de tratamiento, siempre que no exista contraindicación o intolerancia.**

Metformina constituye la base del tratamiento de la DM2 en cualquier grupo de edad, incluyendo los pacientes de edad avanzada<sup>41,42</sup>. No suele inducir hipoglucemias, presenta buen perfil de seguridad<sup>42</sup>, mejora el perfil lipídico y ha demostrado beneficios a nivel CV<sup>43</sup>.

Algunos inconvenientes del uso de metformina en personas mayores son que puede ocasionar alteraciones gastrointestinales y que precisa ajuste de dosis en IR<sup>9</sup>. Debido al deterioro funcional asociado a la edad, los ancianos presentan mayor predisposición a sufrir efectos adversos tales como acidosis láctica y alteraciones gastrointestinales y es preciso evaluar la función renal cada 3-6 meses y monitorizar los niveles de vitamina B12<sup>7,39</sup>.

## SEGURIDAD

### Contraindicaciones<sup>39</sup>

No debe utilizarse en pacientes con FGe menor de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda y alcoholismo, enfermedad aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular como insuficiencia cardíaca o respiratoria o IAM reciente.

### Acidosis láctica<sup>39</sup>

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara (2-9 casos por 100.000 habitantes y año) pero grave, con una mortalidad en torno al 30%<sup>44</sup>. Se produce fundamentalmente por concentraciones elevadas de metformina y por ello se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario. También se debe interrumpir su administración cuando se vaya a realizar una prueba con contraste yodado, reiniciando 48-72 horas después si la función renal es estable<sup>39</sup>, dado que la nefropatía por contraste debuta en muchas ocasiones hasta las 72 horas de la administración del contraste.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINE) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

### Trastornos gastrointestinales<sup>39</sup>

Náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos se recomienda titulación lenta de dosis y la administración junto con alimentos.

### Déficit de vitamina B12

La ADA<sup>45</sup> advierte que a largo plazo la metformina puede producir déficit de vitamina B12, especialmente en pacientes con anemia o neuropatía periférica, por lo que recomienda realizar controles periódicos de vitamina B12. Se debería considerar esta etiología en pacientes con anemia megaloblástica<sup>39</sup>. En pacientes con niveles bajos de vitamina B12 se recomienda tratamiento oral o intramuscular con vitamina B12. En caso de no normalizarse tras el tratamiento conviene descartar otras causas como gastritis crónica atrófica autoinmune.

## 2.2 SULFONILUREAS

**Las SU presentan una elevada eficacia hipoglucemiante, con disminuciones de HbA1c en torno al 1,5%, han demostrado reducir las complicaciones microvasculares, disponen de amplia experiencia de uso y tienen bajo coste<sup>46</sup>. Entre sus inconvenientes destacan el riesgo de hipoglucemia, la ganancia de peso y su limitación de uso en pacientes con FG>45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Gliclazida es la que presenta evidencia más sólida en seguridad CV, tiene un efecto reductor**

de la albuminuria y de la incidencia o empeoramiento de ERC, y menor riesgo de hipoglucemias. **Glimepirida también ha demostrado no aumentar los eventos CV y presenta bajo riesgo de hipoglucemia.**

## EFICACIA

Las SU presentan una elevada eficacia hipoglucemiante, se ha postulado su pérdida de efecto en el tiempo. En un estudio de extensión de un ECA en fase 3 de la dapagliflozina, se encontró una diferencia en la hemoglobina glicada, al cabo de 4 años, de 0,42% a favor de dapagliflozina con respecto a glipizida. Está en marcha el estudio GRADE en el que se compara el efecto de distintos grupos de antidiabéticos durante un periodo de 5 años<sup>47</sup>.

Por otro lado, en un MA en el que se estima el efecto de las SU en la disminución de la HbA1c se concluye que no hay evidencia de que incrementar la dosis produzca una disminución adicional de la HbA1c, lo cual es importante en términos de seguridad del paciente<sup>48</sup>.

## Pacientes con patología cardiovascular

**La evidencia disponible señala a las SU de segunda (glibenclamida, glipizida) y tercera generación (gliclazida, glimepirida) como más seguras frente a las de la primera generación (clorpropamida, tolbutamida), siendo gliclazida la que presenta una evidencia más sólida. No obstante, las SU sólo han demostrado reducir las complicaciones microvasculares.**

Durante años ha existido gran controversia en cuanto al riesgo de muerte cardiovascular en los pacientes tratados con SU, a raíz del trabajo de la University Group Diabetes Program donde se describió un mayor riesgo de muerte de origen CV en los pacientes tratados con tolbutamida<sup>49</sup>, SU de primera generación. Este estudio ha sido muy criticado por la presencia de sesgos y su mal diseño estadístico<sup>50</sup>.

Las revisiones sistemáticas y MA posteriores mostraron resultados contradictorios. Sin embargo, los estudios que sugerían un perfil de riesgo desfavorable a nivel CV, no analizaban los datos a nivel de fármaco, sino que los resultados se presentaban de forma conjunta para todo el grupo farmacológico, no pudiendo diferenciar si dichos resultados afectaban igualmente a las SU de segunda y tercera generación. Además, se han de considerar las limitaciones en sus resultados en cuanto a la heterogeneidad de los estudios incluidos, en relación con la calidad y diseño de los mismos, sin estar específicamente diseñados para medir seguridad CV. Es necesario por tanto, la realización de estudios específicos que permitan posicionar a las diferentes SU respecto a placebo y comparativamente con otras moléculas antidiabéticas en cuanto a estas variables.

En el año 2013 se publicó una RS y MA<sup>51</sup> para evaluar de forma global los datos disponibles hasta el momento sobre el riesgo CV de las SU en pacientes diabéticos tipo 2. Los autores concluyeron que las SU se asociaban con mayor mortalidad y riesgo de ACV, aunque sin diferencias en la mortalidad CV. En este estudio no se analizaron los datos a nivel de fármaco sin poder distinguir si las diferentes generaciones de SU estaban igualmente afectadas por dichos resultados.

Ése mismo año se publicó otro MA<sup>52</sup> de ECA y estudios observacionales con el objetivo de evaluar la asociación entre el uso prolongado de SU (duración media 70 semanas) y el riesgo de sufrir una enfermedad

CV. Según este análisis la utilización de SU se asoció con un incremento significativo de muerte de origen CV, y de la variable combinada de IAM, ACV, hospitalización, y muerte CV. Sin embargo presentaba dos limitaciones importantes: al igual que en el MA anterior, se analizaban conjuntamente los datos de glimepirida, gliclazida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida, sin poder diferenciar si existía variabilidad entre las distintas generaciones de SU. Por otro lado los autores reconocieron la inconsistencia en los resultados obtenidos, debido al grado moderado-alto de heterogeneidad de los estudios, ya que si se analizaban los datos procedentes de los ECA, no se encontraba asociación entre las SU y el aumento del riesgo CV. Las diferencias significativas solo se obtuvieron en el análisis combinado con estudios observacionales que ofrecían una evidencia menos sólida que los ECA, por lo que los resultados obtenidos no fueron concluyentes.

Posteriormente, la colaboración Cochrane<sup>35</sup> publicó una RS y MA de ECA y ensayos de análisis secuencial, con el fin de evaluar si el uso de SU de segunda o tercera generación se asociaba con beneficios o riesgos en la mortalidad por cualquier causa, mortalidad CV y eventos macrovasculares, en comparación con metformina. Los autores concluyeron que existían evidencias que apuntaban a que las SU de segunda y tercera generación no afectaban a la mortalidad CV o por cualquier causa y podían incluso disminuir el riesgo de complicaciones macrovasculares. Este último resultado debe interpretarse con cautela, debido a que la definición de eventos macrovasculares presentaba variaciones en los diferentes estudios incluidos, lo que supone una limitación a la hora de obtener conclusiones.

En consonancia con estos resultados, en 2015, un MA de ECA<sup>53</sup>, encontró que gliclazida y glimepirida se asociaban con un menor riesgo de muerte por cualquier causa o de origen CV en comparación con glibenclamida y se concluyó que los clínicos deben tener en cuenta la existencia de posibles diferencias sobre el riesgo de mortalidad a la hora de seleccionar una SU.

Estudios más recientes siguen la misma línea que los trabajos citados anteriormente. Así en los años 2016 y 2017 dos MA<sup>54,55</sup> que analizaban los datos a nivel de subgrupo, mostraron una relación significativa respecto al riesgo de sufrir eventos CV, mientras que los resultados de otro MA<sup>56</sup>, mostraron que no había asociación entre las SU de segunda y tercera generación y la mortalidad por cualquier causa, mortalidad CV, IAM o ictus.

En el caso concreto de gliclazida, existen evidencias a favor de su seguridad CV tal y como mostraron los resultados del estudio ADVANCE<sup>57</sup>, realizado con 11.140 pacientes diabéticos tipo 2 y con factores de riesgo o patología CV previa. En este ensayo, la terapia intensiva basada en añadir gliclazida de liberación sostenida a otros antidiabéticos orales o insulina para alcanzar cifras de HbA1c <6,5%, fue comparada con la terapia estándar. La medida de resultado principal fue una variable combinada de eventos microvasculares (nefropatía o retinopatía) y macrovasculares (IAM o ACV no fatal y muerte por causas CV). Tras 5 años de seguimiento, se alcanzó una media de HbA1c de 6,5% y 7,3% en el grupo de terapia intensiva y estándar respectivamente. En la rama de pacientes con terapia intensiva, se obtuvieron mejores resultados en la variable principal. Al analizar por separado las complicaciones macro y microvasculares, se observó que los resultados favorables fueron debidos a la reducción de las complicaciones microvasculares, en concreto a un descenso de la albuminuria y de la incidencia o empeoramiento de ERC, sin que se obtuvieran diferencias en las complicaciones macrovasculares ni en la mortalidad CV o por cualquier causa.

Por otro lado, en el estudio UKPDS 33<sup>43</sup> se encontraron beneficios en el grupo de control intensivo de la glucemia con SU (glibenclamida y clorpropamida) o insulina en las complicaciones microvasculares, a expensas de la variable de fotocoagulación retiniana.

Asimismo, se han publicado los resultados del estudio CAROLINA, que enfrenta linagliptina 5 mg a glimepirida 1-4 mg/día, en términos de seguridad cardiovascular, no encontrando diferencias entre ambas en el objetivo principal compuesto MACE.

En definitiva, a pesar de que los MA presentan resultados contradictorios, **las evidencias actuales apuntan a que podría descartarse la asociación de las SU de segunda y tercera generación con un aumento del riesgo CV, siendo la gliclazida la que presenta una evidencia más sólida.**

**Los estudios que encontraron una relación significativa entre las SU y el aumento del riesgo CV no desagregaban los resultados a nivel de fármaco.** Estas discrepancias podrían estar justificadas por las diferencias en el perfil de seguridad de las distintas generaciones de SU, siendo desfavorable para las SU de primera generación.

## Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

**Aunque debido al riesgo de hipoglucemias no se consideran de elección en la ERC, podrían utilizarse SU de vida media corta: gliclazida sin necesidad de ajustar la dosis o glipizida ajustando la dosis, en pacientes con FGe>45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.**

Dado que el riesgo de hipoglucemia se incrementa marcadamente en la ERC, las SU no se consideran fármacos de elección en pacientes con insuficiencia renal. Su empleo debería limitarse a pacientes con FGe>45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, realizando una cuidadosa selección del fármaco<sup>13</sup>.

Las SU de semivida larga (glibenclamida y glimepirida) no se recomiendan en la ERC, ya que son metabolizadas en el hígado a metabolitos activos que conservan acción hipoglucemiante y que se eliminan por la orina, por lo que se acumulan en caso de ERC y pueden producir hipoglucemias graves de duración prolongada. Por este motivo están contraindicadas en IR grave<sup>58,59</sup>. El empleo de glibenclamida debería evitarse en pacientes con ERC de cualquier grado, puesto que es la SU con mayor riesgo de hipoglucemia<sup>60</sup>, mientras que la gliclazida es la que presenta menor riesgo<sup>61</sup>.

Las SU de vida media corta, gliclazida y glipizida, tras su metabolización hepática, generan metabolitos inactivos que son eliminados en su mayor parte por la orina, por lo que tienen un menor riesgo de producir hipoglucemias graves. Las fichas técnicas<sup>62,63</sup> de ambos fármacos indican que pueden utilizarse en pacientes con IR leve o moderada, ajustando la dosis en el caso de glipizida y monitorizando cuidadosamente la función renal (Anexo 1).

Gliclazida mostró resultados favorables en la reducción de las complicaciones microvasculares, en concreto un descenso de la albuminuria y de la incidencia o empeoramiento de ERC en el estudio ADVANCE<sup>57</sup>.

## Pacientes con obesidad

**Las SU se asocian a un aumento de peso de 2-3Kg, aunque existe variabilidad en los diferentes estudios y tipos de SU. Gliclazida es la SU que produce menor incremento de peso.**

El uso de SU se ha asociado con un incremento del peso. A pesar de que no se dispone de estudios específicamente diseñados para valorar este efecto, se estima que el incremento medio de peso asociado a las SU oscila entre 2 Kg y 3 Kg. Esto se traduce en un aumento del peso menor al 5% en un paciente de 80 kg, diferencia que no llega a considerarse clínicamente relevante. Por otra parte, en los estudios donde se valora el aumento de peso a través del cambio en el IMC las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas<sup>46</sup>.

Existe una variabilidad importante entre los resultados de los diferentes trabajos publicados y el tipo de SU<sup>64</sup>. En el estudio UKPDS<sup>43</sup> se observó una ganancia de peso en torno a los 4 Kg tras 3 años de tratamiento con glibenclamida que posteriormente se estabilizaba. Sin embargo en el estudio ADOPT<sup>65</sup> la ganancia de peso fue inferior, 2,5 Kg tras un año de tratamiento con glibenclamida, estabilizándose este aumento en los siguientes 4 años de seguimiento. En el estudio ADVANCE<sup>67</sup>, la terapia intensiva con **gliclazida**, supuso una ganancia de peso de 0,7 kg respecto a la terapia estándar.

## Pacientes de edad avanzada

**En el paciente mayor se debe evitar el uso de SU de acción prolongada como glibenclamida. La SU de elección en esta población es la gliclazida. Se puede valorar glimepirida en pacientes con problemas de deglución, evitando su uso en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias.**

Su mayor inconveniente es la hipoglucemia, especialmente con glibenclamida. Inducen ganancia de peso y su uso está limitado en la insuficiencia renal por el elevado riesgo de hipoglucemia<sup>7</sup>. Su ventaja es que se dispone de amplia experiencia de uso y han demostrado disminuir las complicaciones microvasculares.

En pacientes de edad avanzada la hipoglucemia producida por las SU es más frecuente en pacientes de edad superior a 75 años, en comparación con el grupo de 65-74 años de edad<sup>66</sup>. En los pacientes ancianos se debe evitar el tratamiento con SU de vida media prolongada, como glibenclamida, ya que el riesgo de hipoglucemia es mayor<sup>66</sup>. Se desaconsejan en ancianos frágiles, con ingesta irregular o con falta de apoyo familiar.

En caso de utilizar SU son preferibles las de vida media corta, gliclazida es la SU que presenta mejor perfil de seguridad<sup>46,64,67</sup>. Para personas con problemas de deglución en la que es necesario triturar los comprimidos se puede valorar glimepirida.

## SEGURIDAD

No se deben asociar dos ADNI con el mismo mecanismo de acción. En este caso se debe evitar el uso conjunto de SU con meglitinidas<sup>68</sup>.

### Contraindicaciones

Su utilización está contraindicada en caso de hipersensibilidad a sulfonilureas y a sulfonamidas, en DM1, cetoacidosis diabética, coma diabético y trastornos de la función hepática o renal grave. Además, se contraindica la asociación con miconazol en el caso de gliclazida y la asociación con bosentan en el caso de glibenclamida<sup>58,62,63</sup>.

Las SU no se recomiendan durante el embarazo y la lactancia. Existe riesgo de hipoglucemia en los lactantes<sup>58,59,62,63</sup>.

### Hipoglucemia

Entre los efectos secundarios más importantes derivados del empleo de las SU se encuentra la hipoglucemia. No obstante, el riesgo de hipoglucemia grave no es elevado<sup>69</sup>. En un MA y RS<sup>67</sup> en el que se incluyeron 22 ECA, únicamente un 0,8% de los pacientes tratados con SU presentaron hipoglucemias graves; el riesgo fue diferente para cada molécula, siendo menor para gliclazida (0,1%).

El riesgo de hipoglucemia varía entre las diferentes moléculas que forman el subgrupo. Diversos estudios comparativos han puesto de manifiesto que el riesgo de hipoglucemia es mayor en el caso de glibenclamida<sup>46,60,70</sup>, glimepirida y glipizida presentan un riesgo intermedio<sup>71</sup>, mientras que gliclazida es la SU que presenta mejor perfil de seguridad<sup>46,61,64,67</sup>. La edad avanzada y/o la presencia de IR incrementan el riesgo de hipoglucemia. Es necesario tener en cuenta una serie de precauciones para minimizar el riesgo de hipoglucemias, entre ellas valorar de manera individualizada los objetivos terapéuticos, las comorbilidades del paciente y las contraindicaciones de estos fármacos<sup>46</sup>.

### **Aumento de peso**

El aumento de peso es una consecuencia derivada de la terapia con SU, aunque se ha observado una variabilidad importante entre los diferentes trabajos publicados y el tipo de SU<sup>64</sup> (ver apartado de obesidad).

## **2.3 MEGLITINIDAS**

**Las meglitinidas pueden ser útiles en el control de la glucemia postprandial y en pacientes con insuficiencia renal (repaglinida), así como una alternativa a las SU en alérgicos a medicamentos con el grupo sulfamida. No disponen de estudios de seguridad CV. Tienen riesgo de hipoglucemia y producen ganancia de peso, aunque menos que las SU.**

Su utilización se argumenta en el control de la hiperglucemia posprandial, presentan una semivida corta, y su administración es previa a las principales comidas, esto permite una mayor flexibilidad en pacientes con horarios irregulares e hiperglucemia posprandial<sup>72,73</sup>.

Repaglinida se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, produciendo un aumento rápido de la concentración plasmática, la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico<sup>72</sup>. A diferencia de la repaglinida, nateglinida solo está autorizada en terapia combinada con metformina en pacientes con DM2<sup>73</sup>.

## **EFICACIA**

### **Pacientes con patología cardiovascular**

**Las meglitinidas no disponen de estudios de eficacia o seguridad CV**

No se han publicado ECA que evalúen la eficacia o seguridad a nivel CV de las meglitinidas en pacientes diabéticos. Por tanto, no se dispone de evidencia que permita posicionar a estas moléculas en pacientes de alto riesgo CV. Dada la similitud de su mecanismo de acción con las SU, podría atribuírseles una seguridad CV similar a las SU<sup>74,75</sup>.

### **Pacientes con Enfermedad Renal Crónica**

**Repaglinida es el secretagogo más recomendable en pacientes con ERC y puede utilizarse en cualquier estadio sin necesidad de ajustar la dosis (Anexo 1).**

Las meglitinidas tienen un metabolismo hepático, con menos de un 10% de eliminación renal<sup>13</sup>.

La potencia de la repaglinida es mayor que la de nateglinida y su eliminación es principalmente biliar, por lo que está aceptado su uso en cualquier estadio de ERC, incluso en pacientes en diálisis<sup>76</sup>. La nateglinida,

pese a tener metabolismo hepático, se degrada en metabolitos activos que se depuran a nivel renal, por lo que no está recomendada en ERC<sup>13</sup>.

## Pacientes con obesidad

**Las meglitinidas producen aumento de peso, aunque esta ganancia es algo inferior respecto a las SU y Tiazolidindionas<sup>77</sup>.**

Los resultados en relación al aumento de peso obtenidos en una RS<sup>77</sup> de 27 ECA, cuyo objetivo era comparar diferentes antidiabéticos orales añadidos a metformina, mostraron que la terapia con SU se asociaba a un aumento de 2,06 Kg de peso, en comparación con 1,77 kg en el grupo de meglitinidas y 2,08 Kg en el de las tiazolidindionas.

## Pacientes de edad avanzada

**Repaglinida puede ser considerada como alternativa en pacientes mayores con comidas erráticas y/o insuficiencia renal.**

El efecto hipoglucemiante es de inicio rápido y corta duración, actúan preferentemente sobre la hiperglucemia posprandial. Los efectos secundarios más importantes son la hipoglucemia y el aumento de peso, aunque son menos pronunciados que en el caso de las SU<sup>41</sup>.

Debido a que su administración se realiza justo antes de cada comida, estos fármacos deben interrumpirse en adultos con patología cognitiva<sup>78</sup> en los que no se pueda asegurar una ingesta adecuada del fármaco o de la comida.

Repaglinida se metaboliza en el hígado, por lo que se puede usar de forma segura en IR sin necesidad de ajustar la dosis<sup>66</sup>. Podrían ser una opción en pacientes ancianos cuyas comidas son erráticas y/o con IR crónica<sup>66</sup>.

## SEGURIDAD

No se deben asociar dos ADNI con el mismo mecanismo de acción. En este caso se debe evitar el uso conjunto de SU con meglitinidas<sup>68</sup>.

### Contraindicaciones

Tanto repaglinida como nateglinida están contraindicadas en insuficiencia hepática grave<sup>72,73</sup>. El uso concomitante de repaglinida con gemfibrozilo está contraindicado<sup>72</sup> por aumento de la concentración plasmática de repaglinida y prolongación de su efecto hipoglucemiante. En el caso de nateglinida se recomienda especial precaución cuando se administra conjuntamente con otro inhibidor más potente de la enzima CYP2C9 del P-450 como gemfibrozilo y fluconazol, así como en pacientes metabolizadores lentos<sup>73</sup>.

### Efectos adversos gastrointestinales

Son las reacciones adversas más frecuentes, principalmente dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas<sup>73</sup>.



## Hipoglucemia

Aunque en algunos estudios no se han encontrado diferencias en la tasa de episodios de hipoglucemia entre las meglitinidas y otros secretagogos<sup>60</sup>, en otros se ha observado un menor número de episodios y de menor intensidad y duración que con las SU, debido a la menor vida media de las meglitinidas<sup>79,80</sup>.

## Aumento peso

Efecto adverso compartido con SU y tiazolidindionas, no obstante esta ganancia de peso es algo inferior<sup>77</sup>.

## 2.4 TIAZOLIDINDIONAS

**Han demostrado elevada eficacia hipoglucemiante y presentan bajo riesgo de hipoglucemia. Producen aumento de peso sobre todo a expensas de retención hidrosalina, lo que conlleva a un aumento significativo del riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca.**

## EFICACIA

### Pacientes con patología cardiovascular

**Pioglitazona se ha de reservar únicamente a pacientes que no presenten historia de insuficiencia cardiaca o factores de predisposición a la misma.**

Desde la comercialización de las tiazolidindionas, se recomendaba especial precaución en pacientes con riesgo CV, en especial con IC, debido al efecto de retención hidrosalina.

Los estudios en los que se evaluó rosiglitazona mostraban incremento de IAM y mortalidad CV, pero no de mortalidad por todas las causas<sup>81</sup>.

En 2010, la EMA decide suspender la comercialización de rosiglitazona tras una nueva evaluación de los datos disponibles sobre su riesgo CV, y concluir que los riesgos potenciales superan sus posibles beneficios<sup>82</sup>.

En el estudio PROactive<sup>83</sup> se incluyeron pacientes con DM2 y evidencia de enfermedad macrovascular que fueron aleatorizados a recibir pioglitazona o placebo, añadidos a su tratamiento habitual. Tras un seguimiento medio de 34,5 meses, no se encontraron diferencias significativas en la variable combinada principal que incluía mortalidad por cualquier causa, IAM no mortal, ictus, síndrome coronario agudo, intervención endovascular o quirúrgica a nivel coronario o de las arterias de los miembros inferiores, y amputación por encima del tobillo. Pioglitazona redujo de forma significativa la variable secundaria compuesta por muerte por cualquier causa, IAM no mortal e ictus. Se produjeron más episodios de edema y mayor número de ingresos hospitalarios por IC en el grupo de pioglitazona en comparación con el grupo placebo, si bien la mortalidad por IC fue similar en ambos grupos.

Un MA posterior confirma la asociación de pioglitazona con retención hidrosalina, edemas e incremento del riesgo de IC, sin aumentar la mortalidad<sup>84</sup>.

En 2017 se publicó el ECA pragmático, TOSCA.IT<sup>85</sup>, que evaluó en pacientes con DM2 no adecuadamente controlados con metformina, los efectos de añadir pioglitazona o SU sobre la mortalidad por cualquier causa,

el IAM no mortal, el ictus no mortal y la revascularización coronaria. Se aleatorizaron 3.028 pacientes entre 50-75 años, tratados con metformina, a recibir pioglitazona o una SU (gliclazida 50%, glimepirida 48%, glibenclamida 2%). Tras un seguimiento medio de 57,3 meses, el estudio se detuvo de forma precoz, al alcanzar el número de eventos preespecificado, sin encontrar diferencias significativas en el objetivo primario que incluía muerte por cualquier causa, IAM, ACV, y revascularización coronaria urgente.

Pioglitazona está contraindicada en pacientes con IC o historia de IC<sup>86</sup>.

## Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

**Pioglitazona no se recomienda en la ERC por el riesgo de retención hidrosalina, aunque podría utilizarse con precaución en pacientes con FGe>30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.**

Pioglitazona presenta metabolismo hepático y su excreción por la orina es inferior al 2%, por lo que no requiere ajuste de dosis en IR<sup>86</sup>. No se recomienda en pacientes en diálisis por falta de experiencia<sup>86</sup>. Aunque pioglitazona puede utilizarse en cualquier grado de ERC, excepto en diálisis, sus efectos adversos (retención hidrosalina, edemas, insuficiencia cardíaca, fracturas, riesgo de carcinoma de vejiga) limitan su indicación en pacientes con dicha enfermedad. Se podría emplear con precaución en pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y evitar su indicación cuando el FGe sea < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>13</sup> (Anexo 1).

## Pacientes con obesidad

**Pioglitazona se asocia a un aumento de peso, que puede ser debido a una retención hídrica. Es necesario vigilar el peso como posible síntoma de IC.**

En los ECA realizados con pioglitazona asociada a metformina, se ha observado un aumento de peso en torno a 2-3 Kg<sup>77,87</sup>. Este aumento es dosis dependiente y puede ser debido a una acumulación de grasa. En algunos casos, dicho aumento puede estar asociado a una retención hídrica<sup>86,88</sup>, efecto asociado a este grupo de fármacos.

Debido a que el aumento de peso puede ser un síntoma de IC, es importante controlar cuidadosamente el peso en todos los pacientes tratados con tiazolidindionas<sup>86</sup>.

## Pacientes de edad avanzada

**El uso de pioglitazona se debería limitar a pacientes ancianos no insulinizados, sin factores de riesgo de IC y de fractura.**

Las tiazolidindionas son fármacos que se toleran bien, su riesgo de hipoglucemia es muy bajo y se pueden utilizar en IR<sup>86</sup>. No obstante, debido a su perfil de seguridad, su empleo está limitado en este grupo de pacientes<sup>41</sup>. Únicamente podrían constituir una opción en el tratamiento de pacientes ancianos no insulinizados<sup>86</sup>, tras valorar de forma individualizada los beneficios y riesgos.

## SEGURIDAD

### Contraindicaciones

Pioglitazona está contraindicada en IC o historial de IC, insuficiencia hepática, cetoacidosis diabética, cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga y hematuria macroscópica no filiada<sup>86</sup>.

### Insuficiencia cardíaca

La pioglitazona puede producir retención hídrica de fluidos, esto puede exacerbar o precipitar la IC. Se deben controlar los signos y síntomas de IC, como el aumento de peso o el edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca<sup>86</sup>.

En combinación con insulina, se ha observado un incremento de la IC grave, por lo que el control de signos y síntomas de IC debe ser aún mayor, sobre todo en los pacientes de edad avanzada<sup>86</sup>.

### Edemas

Se estima que se producen episodios de edema en un 4-6% de los pacientes tratados con tiazolidindionas, en comparación con el 1-2 % del grupo de placebo u otros antihiper glucemiantes<sup>89</sup>.

### Cáncer de vejiga

Aunque los estudios de cohortes y casos-control presentan discrepancias en sus resultados<sup>90,91</sup>, los principales MA apuntan a una posible asociación entre el uso de pioglitazona y cáncer de vejiga<sup>92-96</sup>. Por otro lado, en el ECA PROactive<sup>83</sup> se encontró un incremento del riesgo de cáncer de vejiga con el uso de pioglitazona, aunque en su estudio de seguimiento se observó que el riesgo no persistió tras 10 años de completar el ensayo<sup>97</sup>.

La AEMPS en 2011<sup>98</sup> emitió una nota informativa, alertando de un ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga asociado al tratamiento con pioglitazona. Las recomendaciones para minimizar el riesgo de cáncer de vejiga asociado al tratamiento con pioglitazona son:

- No prescribir pioglitazona a pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga, ni con hematuria macroscópica no filiada.
- Antes de iniciar el tratamiento evaluar los factores de riesgo para desarrollar cáncer de vejiga especialmente en pacientes de edad avanzada.
- Revisar el tratamiento con pioglitazona de tres a seis meses después de comenzar el tratamiento para asegurar que sólo continúen los pacientes que obtienen un beneficio clínico suficiente, repitiendo posteriormente esta evaluación de forma periódica.

### Fracturas óseas en mujeres

En 2007, tras la revisión de los datos de seguridad procedentes de los estudios ADOPT<sup>99</sup> y PROactive<sup>97</sup>, la AEMPS emitió una nota informativa<sup>100</sup> en relación al aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona o pioglitazona. Dicho aumento no se ha observado en los varones.

Otros estudios tanto observacionales<sup>101-104</sup>, como de ECA<sup>105</sup> y MA<sup>106-108</sup>, han obtenido resultados similares apoyando la asociación del aumento de riesgo de fractura al tratamiento con tiazolidindionas.

### **Aumento de peso**

Durante los ECA con pioglitazona se ha observado un aumento de peso en torno a 2-3 Kg<sup>77,87</sup>, dosis dependiente y que puede ser debido a una acumulación de grasa y, en algunos casos, está asociado a una retención hídrica<sup>86,88</sup>. Debido a que el aumento de peso puede ser un síntoma de insuficiencia cardíaca, se debe controlar cuidadosamente el peso durante el tratamiento con tiazolidindionas<sup>86</sup>.

### **Insuficiencia hepática<sup>86</sup>**

Se han notificado casos de disfunción hepatocelular. No se debe iniciar el tratamiento con pioglitazona en pacientes que presenten elevación de las enzimas hepáticas en su situación basal, (ALT de 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) o que presenten evidencia de enfermedad hepática.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas periódicamente en base al juicio clínico. Se debe suspender el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de tres veces el límite superior de la normalidad.

## **2.5 INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA: ACARBOSA**

**Los IAG disminuyen la absorción de hidratos de carbono mediante la inhibición de la alfa-glucosidasa intestinal. Como principales ventajas se encuentran el hecho de que no producen hipoglucemias, disminuyen la glucemia posprandial y prácticamente no tienen efectos a nivel sistémico. Sin embargo, producen una reducción modesta de la HbA1c, tienen efectos secundarios a nivel gastrointestinal y son necesarias dosis frecuentes diarias. La acarbosa puede ser una alternativa en pacientes con DM2 en sus primeros estadios así como en pacientes con síndrome metabólico<sup>109,110</sup>.**

## **EFICACIA**

### **Pacientes con patología cardiovascular**

**Aunque la evidencia es limitada, parece que su efecto a nivel CV es neutro.**

No se han realizado ECA para evaluar su eficacia y seguridad CV en pacientes con DM2, aunque sí se han publicado dos MA en pacientes con DM2. En el primero se observó que acarbosa reducía el riesgo de IAM y de eventos CV frente a placebo<sup>111</sup>, mientras que en el segundo no se encontró ningún efecto significativo de los IAG sobre la morbilidad o la mortalidad<sup>112</sup>.

Sin embargo, sí existen dos ECA que han mostrado la seguridad CV de acarbosa en pacientes con prediabetes<sup>113,114</sup>.

## Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

No se recomienda en pacientes con ERC

La acarbosa y sus metabolitos se acumulan en la ERC, por lo que, aunque no se ha documentado que aumente el riesgo de hipoglucemia, su uso no está recomendado, dada su potencial toxicidad, especialmente a nivel hepático, y sus efectos adversos gastrointestinales<sup>13</sup>.

## Pacientes con obesidad

Los IAG reducen ligeramente el peso corporal, entre 0,5-1,5 kg<sup>77,111,112</sup>.

## Pacientes de edad avanzada

Los IAG son fármacos eficaces para el control de la glucemia posprandial, sobre todo en dietas ricas en carbohidratos. Aunque no inducen hipoglucemia y podrían ser potencialmente útiles en algunos pacientes ancianos con diabetes, su uso se ve limitado por su baja eficacia hipoglucemiante y la elevada frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia, diarrea), tanto en monoterapia como, especialmente, si se emplean junto con metformina<sup>41</sup>.

## SEGURIDAD

### Contraindicaciones<sup>115</sup>

Acarbosa está contraindicada en pacientes con colon irritable, ulceración del colon, obstrucción intestinal parcial o predisposición a la obstrucción intestinal. También en IR grave (aclaramiento de creatinina < 25 ml/min) y en insuficiencia hepática severa (por ejemplo, cirrosis hepática).

### Trastornos gastrointestinales<sup>115</sup>

Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos gastrointestinales: flatulencia, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia. Para prevenirlos se recomienda reducir el consumo de carbohidratos en la dieta.

### Hepatotoxicidad<sup>115</sup>

Se han notificado casos de hepatitis fulminante. Si se observan elevaciones de las transaminasas, puede estar indicada una reducción de la dosis o la retirada del tratamiento, particularmente si las elevaciones persisten. Se recomienda realizar controles de las enzimas hepáticas durante los primeros 6-12 meses de tratamiento.

### Hipoglucemia<sup>115</sup>

Acarbosa no origina hipoglucemia por sí sola, pero si se prescribe junto con otros medicamentos que la producen, como SU o insulina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de éstos. Asimismo, hay que tener en cuenta que si se desarrolla una hipoglucemia aguda, se debe utilizar glucosa para una corrección rápida de la hipoglucemia; la sacarosa no es adecuada debido a que los IAG inhiben su metabolización en fructosa y glucosa.

## 2.6 INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA TIPO 4

**Los iDPP4 presentan menor eficacia hipoglucemiante (reducción del 0,78% de la HbA1c)<sup>77,116,117</sup>, no producen hipoglucemias ni ganancia de peso. No han mostrado un aumento del riesgo CV ni beneficios CV. Saxagliptina y alogliptina se han asociado a un aumento de ingresos por IC. La evidencia actual no permite descartar definitivamente si los iDPP4 aumentan el riesgo de IC como efecto de clase.**

### EFICACIA

#### Pacientes con patología cardiovascular

**Los iDPP4 no han mostrado aumento del riesgo CV ni beneficios CV asociados a su uso. La evidencia actual no permite descartar definitivamente si aumentan el riesgo de IC como efecto de clase.**

Se han publicado varios ECA que evalúan la seguridad CV de los iDPP4 comercializados actualmente en Europa frente a placebo: SAVOR-TIMI 53 (saxagliptina)<sup>118</sup>, EXAMINE (alogliptina)<sup>119</sup>, TECOS (sitagliptina)<sup>120</sup>, y CARMELINA (linagliptina)<sup>121</sup>. Posteriormente se ha publicado el ECA CAROLINA (linagliptina frente a glimepirida como comparador activo)<sup>122</sup>. (Anexo 2).

El estudio SAVOR-TIMI (saxagliptina) incluyó pacientes con ECV establecida o con múltiples FRCV<sup>118</sup>, el EXAMINE (alogliptina) pacientes con síndrome coronario agudo reciente, el TECOS (sitagliptina) pacientes con ECV establecida, el CARMELINA (linagliptina) pacientes de elevado riesgo CV y micro o macroalbuminuria y el CAROLINA (linagliptina) pacientes de elevado riesgo CV. En los cinco estudios<sup>118-122</sup> se demuestra de manera concluyente la no inferioridad frente a placebo o control activo en el caso del CAROLINA respecto a los eventos CV mayores que componen la variable MACE. Si bien no se demostró un aumento del riesgo, tampoco existen beneficios CV asociados a su uso.

En el caso de saxagliptina se encontró un incremento significativo del riesgo de hospitalización por IC en comparación a placebo. Posteriormente se demostró que el riesgo fue más evidente durante los primeros 12 meses de terapia y mayor en los pacientes con factores de riesgo de IC, es decir, con antecedentes previos de IC, niveles basales elevados de péptidos natriuréticos o con ERC<sup>123</sup>.

Por otra parte, en un análisis post hoc del estudio EXAMINE<sup>124</sup> se mostró una mayor tendencia, aunque no significativa, de hospitalización por IC con alogliptina frente a placebo, aunque al analizar la variable compuesta hospitalización o muerte CV, el número de casos se igualó en ambos grupos.

En el estudio TECOS<sup>120</sup> la incidencia de IC con sitagliptina fue idéntica a placebo.

En varios MA<sup>125-127</sup>, que no incluían los resultados del estudio TECOS, se ha identificado un aumento del ingreso de hospitalización por IC asociado al tratamiento con iDPP4 que varía entre el 16 y el 24%. En una RS posterior<sup>128</sup>, que sí analizaba los datos del estudio TECOS, concluyó que los iDPP4 podrían incrementar el riesgo de IC que requería hospitalización en un 13%. Sin embargo, los resultados son muy diferentes en función de los estudios incluidos. Un MA de ECA y estudios observacionales sugiere que estos fármacos podrían aumentar el riesgo de hospitalizaciones por IC en pacientes con enfermedad CV o con múltiples factores de riesgo<sup>129</sup>.

La evidencia actual no permite responder definitivamente a la pregunta de si los iDPP4 aumentan la IC como efecto de clase. Hasta que se realicen más estudios que permitan aclarar si existe variabilidad entre los distintos iDPP4, es importante seguir las recomendaciones de la FDA<sup>130</sup> y ser cauteloso al prescribir saxagliptina y alogliptina en pacientes con IC establecida o con alto riesgo de desarrollar IC.

Vildagliptina no dispone de un estudio específico de seguridad CV, por lo que no está autorizado por la FDA. En el ECA VIVID, cuyo objetivo era medir los cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes diabéticos tipo 2 con IC, vildagliptina presentó un efecto neutro frente a placebo<sup>131</sup>. Se ha realizado un MA de 40 ECA en el que no se asociaba vildagliptina a un mayor riesgo en la variable MACE en comparación con placebo o con el fármaco activo. Tampoco se encontró un aumento significativo del riesgo de IC<sup>132</sup>.

En el estudio de seguridad CV CAROLINA<sup>122</sup>, no se han encontrado diferencias entre linagliptina y glimepirida en la incidencia de la variable principal MACE ni en las variables secundarias.

## Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

**Los iDPP4 presentan bajo riesgo de hipoglucemia por lo que su empleo es adecuado en pacientes con ERC. Es necesario ajustar la dosis en IR moderada-grave, excepto en el caso de linagliptina que se elimina por vía hepática.**

Los iDPP4, al estimular la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa, tienen un riesgo muy bajo de producir hipoglucemias<sup>133</sup>, por lo que su empleo es adecuado en pacientes de ERC<sup>13</sup>.

Con la excepción de linagliptina, cuya eliminación es hepática y no requiere ajuste de dosis en la IR<sup>71,134</sup>, los iDPP4 requieren ajuste de dosis en IR moderada-grave<sup>135-138</sup>. La saxagliptina no se recomienda en pacientes en diálisis<sup>137</sup> (Anexo 1).

En un análisis post hoc concluyó que saxagliptina no aumentaba el riesgo de eventos CV isquémicos, ni de hospitalización por IC y que reducía la albuminuria progresiva, independientemente de la función renal inicial<sup>139</sup>.

## Pacientes con obesidad

**Los iDPP4 presentan efecto neutro sobre el peso.**

Los iDPP4 son fármacos que tienen un efecto prácticamente neutro sobre el peso pudiendo éste variar entre -0,7 y +0,6 kg<sup>16</sup>. Dichas variaciones pueden ser consideradas mínimas.

## Pacientes de edad avanzada

**Los iDPP4 son fármacos que no producen hipoglucemias, ganancia de peso, ni interacciones medicamentosas significativas, lo que les convierte en una buena opción terapéutica para el tratamiento de la diabetes en el anciano con riesgo de hipoglucemias<sup>41,66</sup>.**

En los estudios comparativos con SU en monoterapia o en combinación con metformina, los iDPP4 obtuvieron descensos de HbA1c similares pero la incidencia de hipoglucemia fué mucho menor y no producían ganancia de peso<sup>140</sup>.

Todos los iDPP4 disponen de datos específicos de eficacia y seguridad en la población de pacientes de edad avanzada<sup>141-149</sup>. Sitagliptina, alogliptina y saxagliptina tienen ECA específicamente diseñados en población anciana<sup>141,145,147</sup>, mientras que del resto se han publicado análisis de subgrupos post-hoc<sup>143,144,149,150</sup>.

Una RS que analizó los datos procedentes de pacientes diabéticos tipo 2 y edad avanzada, mostró que los iDPP4 mantenían la eficacia en la reducción de la HbA1c en pacientes ancianos, sin presentar diferencias significativas respecto a la población más joven<sup>151</sup>.

## SEGURIDAD

No se deben asociar dos ADNI con el mismo mecanismo de acción. En este caso se debe evitar el uso conjunto de iDPP4 con aGLP1<sup>68</sup>.

### Contraindicaciones

Debe evitarse su uso si hay antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema a cualquier iDPP4<sup>134-138</sup>.

### Trastornos gastrointestinales

Las principales RAM descritas son de tipo gastrointestinal<sup>134-138</sup>.

### Hipoglucemia

Aunque no producen hipoglucemias por sí mismos, aumenta el riesgo cuando se combinan con SU o insulina, por lo que se recomienda reducir la dosis de éstos al iniciar un iDPP4<sup>134-138</sup>.

### Infecciones respiratorias altas y urinarias

Con el uso inicial de iDPP4 se describió un aumento de infecciones respiratorias altas e infecciones urinarias que eran más evidentes en el caso de la sitagliptina y un mayor número de episodios de cefaleas asociados principalmente al tratamiento con vildagliptina<sup>116,152</sup>, aunque los estudios de seguridad realizados posteriormente mostraron tasas similares a placebo<sup>152-154</sup>. En las fichas técnicas de los iDPP4 se describen las cefaleas y las infecciones de vías respiratorias altas y urinarias como efectos adversos frecuentes<sup>134-138</sup>.



## Pancreatitis

Se han comunicado casos de pancreatitis en pacientes tratados con estos fármacos, lo que ha llevado a plantear una posible asociación causal con la patología pancreática. En los estudios realizados con los iDPP4 en relación a la seguridad CV se han observado pocos casos de pancreatitis o cáncer pancreático y en una tasa similar o menor que placebo<sup>118-120,155,156</sup>.

La EMA y la FDA han llevado a cabo revisiones independientes de los datos disponibles y no han encontrado evidencia suficiente para apoyar o descartar una relación causal, concluyendo que la pancreatitis debe ser considerada como un posible riesgo asociado al tratamiento con fármacos moduladores del sistema de las incretinas y que se debe seguir evaluando la seguridad pancreática a más largo plazo<sup>157</sup>. En un MA en el que se incluyen los ECA con fármacos con efecto incretina (iDPP4 y aGLP1) se sugiere que la incidencia de pancreatitis es baja y no concluyente<sup>158</sup>.

En las fichas técnicas se recomienda informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda y suspender el tratamiento ante una sospecha. En caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse su administración. También se aconseja precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis<sup>134-138</sup>.

## Insuficiencia hepática

Tanto con vildagliptina como con alogliptina se han notificado casos de disfunción hepática. Vildagliptina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática ni con valores de transaminasas > 3 veces el límite superior de la normalidad. Deben realizarse controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y monitorizarse a intervalos de tres meses durante el primer año y de forma periódica posteriormente<sup>138</sup>. El resto de iDPP4 se pueden utilizar en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada sin necesidad de ajuste de dosis<sup>152</sup>.

Con alogliptina se han notificado casos de disfunción hepática postcomercialización, cuya relación causal no está clarificada. No obstante, en la ficha técnica se recomienda observar cuidadosamente a los pacientes para detectar posibles anomalías hepáticas, así como realizar pruebas de función hepática con celeridad en los pacientes con síntomas que sugieran una lesión hepática<sup>136</sup>.

## Reacciones de hipersensibilidad y autoinmunes

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacciones anafilácticas, angioedema y enfermedades cutáneas exfoliativas que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme<sup>135-137</sup>. Se dispone de informes de postcomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que están a tratamiento con iDPP4<sup>159-161</sup>. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, se debe interrumpir el tratamiento<sup>134,135,138</sup>.

En un estudio de cohortes se observó un aumento de casos de enfermedad inflamatoria intestinal<sup>162</sup>.

## Dolor articular

En 2015 la FDA alertó de que los iDPP4 pueden causar dolor articular que puede llegar a ser grave e incapacitante. Tras una búsqueda en las notificaciones de reacciones adversas a la FDA y en publicaciones médicas, se identificaron casos de dolor articular intenso relacionado con el uso de iDPP4. Estos síntomas comenzaron desde un día hasta años después de haber iniciado el tratamiento y desaparecieron tras la suspensión del mismo, por lo general en menos de un mes. Algunos pacientes volvieron a manifestar un

dolor intenso en las articulaciones cuando reiniciaron el uso del mismo principio activo o iniciaron otro iDPP4<sup>163</sup>.

Estas reacciones adversas se reflejan en las fichas técnicas de sitagliptina<sup>135</sup>, saxagliptina<sup>137</sup> y vildagliptina<sup>138</sup>.

### Otros efectos

Un estudio de cohortes encontró un posible aumento del riesgo de colangiocarcinoma asociado al uso de fármacos con efecto incretina (iDPP4 y aGLP1) en pacientes adultos diabéticos tipo 2<sup>164</sup>.

Se han asociado a un aumento de casos de miopatía cuando se combina con estatinas<sup>165</sup>.

## 2.7 AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN

**Los aGLP1 están financiados en pacientes DM2 con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> en combinación con otros ADNI o insulina, mediante visado de inspección. Han demostrado reducir entre 1-1,5% de HbA1c<sup>77,116</sup>, no producen hipoglucemias y tienen un efecto beneficioso en la pérdida de peso. Todos han mostrado ser seguros a nivel CV, además liraglutida y dulaglutida han demostrado superioridad frente a placebo en la reducción de eventos CV. Sus efectos secundarios son principalmente a nivel gastrointestinal, por lo que es necesario vigilar la adecuada hidratación de los pacientes, especialmente en edad avanzada. Su elevado coste y su vía de administración limitan su uso.**

## EFICACIA

### Pacientes con patología cardiovascular

**Liraglutida y dulaglutida han demostrado superioridad frente a placebo en la reducción de la variable combinada MACE. Dichos beneficios se observaron en un contexto en el que el 81% (liraglutida) y el 31% (dulaglutida) de los participantes tenían enfermedad CV establecida. Exenatida y lixisenatida han mostrado no inferioridad frente a placebo (Anexo 2).**

**El estudio ELIXA<sup>166</sup>** fue diseñado para evaluar la seguridad CV de lixisenatida en pacientes con DM2 y síndrome coronario agudo. Se comparó el beneficio de añadir lixisenatida o placebo a la terapia habitual (65,4% metformina y 33,5% SU). Tras un seguimiento de dos años sobre 6.068 pacientes, se demostró la seguridad CV de lixisenatida frente a placebo, aunque no la superioridad en la reducción de eventos CV. No se encontraron diferencias significativas en la variable principal MACE, ni en las variables secundarias de mortalidad CV, IAM (fatal/no fatal), ictus (fatal/no fatal) y angina inestable.

**El estudio LEADER<sup>167</sup>** fue realizado para conocer los efectos de añadir liraglutida a la terapia estándar en pacientes diabéticos tipo 2. Se incluyeron 9.340 pacientes de alto riesgo CV que fueron aleatorizados a recibir liraglutida o placebo, añadido a su tratamiento habitual (75,8% del grupo de liraglutida estaban en tratamiento con metformina y el 50,6% con una SU)<sup>168</sup>. El 81,3% de la población de estudio eran pacientes con ECV establecida, de los cuales el 24,7% presentaba ERC en estadio 3 o superior, mientras que una pequeña proporción, el 18,7% correspondía a pacientes  $\geq 60$  años con factores de riesgo CV. La variable MACE se produjo en menor proporción en el grupo de liraglutida respecto al grupo placebo.

**El estudio EXSCEL**<sup>169</sup> fue diseñado para evaluar la no inferioridad en seguridad CV y la superioridad en eficacia de exenatida frente a placebo en la variable MACE. Se incluyeron 14.752 pacientes con DM2, de los cuales el 73% tenían enfermedad CV establecida, durante una mediana de 3,2 años de seguimiento. No se encontraron diferencias significativas frente a placebo en la variable principal, ni en las variables secundarias de muerte CV, IAM fatal o no fatal, ACV fatal o no fatal. Se demuestra por tanto la no inferioridad en la variable MACE, pero no la superioridad frente a placebo.

**El estudio SUSTAIN-6**<sup>170</sup> fue diseñado para evaluar la seguridad CV de semaglutida, aGLP1 de administración semanal. Se realizó un seguimiento durante 104 semanas a 3.297 pacientes con enfermedad CV establecida, IC o ERC con al menos un FRCV. El 83% de los pacientes presentaban enfermedad CV establecida, ERC o ambas. Los resultados en la variable principal MACE fueron significativamente favorables a semaglutida, resultado que confirmó la no inferioridad, aunque el diseño del estudio no permitió concluir la superioridad.

**El estudio REWIND**<sup>171</sup> fue diseñado para mostrar la superioridad de dulaglutida frente a placebo en la variable combinada MACE. Se realizó un seguimiento durante una mediana de 5,4 años a 9.901 pacientes. El 31,5% tenía una enfermedad CV establecida y el 22,2% un FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los resultados en la variable principal MACE fueron significativamente favorables a dulaglutida, debido al beneficio obtenido en los ictus no fatales. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la muerte por cualquier causa o de origen CV ni en los infartos no fatales. Tampoco hubo diferencias en la variable secundaria de hospitalización por IC.

Se han publicado dos MA<sup>172,173</sup> que concluyeron que, aunque los aGLP1 son seguros desde el punto de vista CV, existen diferencias entre ellos tanto en mortalidad CV como en mortalidad por cualquier causa así como en las tasas de eventos CV.

Se ha publicado un MA de 236 ECA<sup>174</sup> para comparar la eficacia de los inhibidores de iSGLT2, aGLP1 e iDPP4 en la variable principal de mortalidad por todas las causas. Sólo se observó una reducción de la mortalidad con los iSGLT-2 y los aGLP1.

## Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

**Su uso está limitado a la ERC leve-moderada. Deben utilizarse con precaución debido a sus efectos adversos gastrointestinales que pueden producir deshidratación y empeorar la función renal.**

Los aGLP1 no inducen episodios de hipoglucemia, lo que supone una ventaja en pacientes con alto riesgo de padecerlos, como ocurre en la ERC. Sin embargo, se asocian con frecuencia a efectos adversos gastrointestinales, que pueden ser más frecuentes en pacientes con ERC. Es importante vigilar la tolerabilidad del paciente y monitorizar la función renal en caso de vómitos, diarrea o deshidratación<sup>13</sup>.

Exenatida semanal no se recomienda en pacientes con FG < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>175</sup>

Exenatida diario y lixisenatida no están recomendados en pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>176,177</sup>. Además, exenatida diario requiere un escalado cuidadoso de la dosis con FG 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>176</sup>.

Dulaglutida, liraglutida y semaglutida no requieren un ajuste de dosis en pacientes con IR leve, moderada o grave. No existe experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, por lo tanto no se recomiendan en pacientes con FGe < 15 ml/min 1,73 m<sup>2</sup><sup>178,179</sup> (Anexo 1).

En el estudio LEADER, diseñado para evaluar la seguridad CV de liraglutida frente a placebo en pacientes de alto riesgo CV, se observó una mejoría en la variable secundaria renal (desarrollo de macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal o muerte renal), aunque sólo a expensas de reducir la macroalbuminuria<sup>180</sup>. En el estudio SUSTAIN<sup>181</sup> semaglutida también redujo la variable secundaria renal (macroalbuminuria, duplicación de la creatinina y aclaramiento de creatinina < 45 ml/min). En un análisis exploratorio del estudio ELIXA<sup>182</sup>, lixisenatida se asoció con un riesgo reducido de macroalbuminuria de inicio reciente en comparación con placebo. En el estudio REWIND, diseñado para evaluar la seguridad CV de dulaglutida frente a placebo, se observaron en la variable renal compuesta (desarrollo de macroalbuminuria, reducción de un 30% de FGe o necesidad de tratamiento renal sustitutivo) diferencias estadísticamente significativas a favor de dulaglutida aunque sólo a expensas de reducir la macroalbuminuria<sup>171</sup>. Hay que tener en cuenta que los resultados obtenidos en dichos análisis se deberían confirmar a través de estudios específicamente diseñados al efecto.

## Pacientes con obesidad

**Los aGLP1 en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes y/o insulina basal están especialmente indicados en DM2 con IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.**

Dentro del grupo farmacológico de los aGLP1, existen diferencias en cuanto a pérdida de peso entre las distintas moléculas<sup>15</sup>. Sin embargo, de forma general los aGLP1 han demostrado reducir el peso en torno a 2,9 Kg comparado con placebo, antidiabéticos orales o insulina<sup>16</sup>. Semaglutida, ha mostrado en los estudios pivotaes reducciones en el peso entre 2,3 Kg (dosis de 0,5 mg/semana en estudio en asociación a insulina basal  $\pm$  ADNI frente a placebo) y 6,3 Kg (dosis de 1 mg/semana en comparación con insulina glargina), aproximadamente un 50% alcanzó una pérdida de peso  $\geq$ 5% y en alrededor del 20% la pérdida fue  $\geq$ 10%, para la dosis alta de semaglutida<sup>183</sup>. La pérdida de peso media de semaglutida 1 mg frente a placebo fue de 4,3 kg (4,9-3,8) en el estudio Sustain-6<sup>181</sup>.

La pérdida de peso puede ser debida en parte a los efectos de los aGLP-1 sobre el enlentecimiento del vaciado gástrico, aumento de la saciedad y a las náuseas y vómitos que pueden producir estos fármacos como efectos adversos<sup>184</sup>.

## Pacientes de edad avanzada

**Podrían ser una opción en personas mayores con obesidad (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) cuando la pérdida de peso sea un objetivo prioritario.**

No se dispone de estudios que evalúen la eficacia y seguridad de los aGLP1 en pacientes de edad superior a 75 años<sup>41</sup>. Los únicos fármacos de este grupo que disponen de resultados en población de edad avanzada son semaglutida<sup>185</sup> y dulaglutida, aunque para dulaglutida los datos en este subgrupo de pacientes son muy limitados, los ECA pivotaes incluyeron un total de 86 pacientes de edad superior a 75 años y los resultados no se muestran de forma estratificada<sup>186</sup>.

Presentan la ventaja de inducir pérdida de peso y no producir hipoglucemia, sin embargo se asocian a frecuentes molestias gastrointestinales, precisan ajuste de dosis en IR<sup>66</sup> y requieren administración subcutánea. Podrían ser una opción en pacientes ancianos obesos y con buen estado funcional. Se deben evitar en pacientes ancianos frágiles, donde la pérdida de peso supondría un inconveniente importante, así como en aquellos con antecedentes de pancreatitis o FGe <30ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>41</sup>. Para su financiación se requiere que los pacientes tengan un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> y que se administren en combinación con otros antidiabéticos orales o insulina (precisan visado de inspección).

## SEGURIDAD

No se deben asociar dos ADNI con el mismo mecanismo de acción. En este caso se debe evitar el uso conjunto de iDPP4 con aGLP1<sup>68</sup>.

### Contraindicaciones

No hay contraindicaciones específicas, a excepción de la habitual de hipersensibilidad a los principios activos<sup>175-179</sup>.

### Trastornos gastrointestinales

Los efectos adversos más comunes son de tipo gastrointestinal, principalmente náuseas, vómitos y diarrea, que pueden dar lugar a deshidratación. No se recomiendan en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave como gastroparesia grave o enfermedad inflamatoria intestinal<sup>175-179</sup>.

### Reacciones en el lugar de inyección

Otras reacciones adversas frecuentes son las reacciones en el lugar de inyección, que en general son leves y no requieren tratamiento<sup>187</sup>.

### Hipoglucemia

Aunque no producen hipoglucemias por sí mismos, aumenta el riesgo cuando se combinan con SU o insulina, por lo que se recomienda reducir la dosis de éstas al iniciar un aGLP1<sup>175-179</sup>.

### Pancreatitis aguda y cáncer de páncreas

La pancreatitis ha sido identificada como un problema de seguridad asociado a los aGLP1. La FDA y la EMA han realizado un análisis de los datos procedentes de estudios observacionales y han concluido que no parece que exista una relación causal entre los casos de pancreatitis y cáncer de páncreas y el uso de los reguladores de las incretinas<sup>157</sup>. En un MA en el que se incluyeron ECA con fármacos con efecto incretina (iDPP4 y aGLP1) se sugirió que la incidencia de pancreatitis era baja y no concluyente<sup>158</sup>. No obstante, debido al mecanismo de acción de estos fármacos, ambas agencias consideran que existe incertidumbre respecto a la seguridad pancreática asociada a su uso a largo plazo y continúan recopilando datos y manteniendo las advertencias sobre el riesgo de pancreatitis y cáncer de páncreas en las fichas técnicas de estos medicamentos<sup>157</sup>.

Actualmente, el Plan de Gestión de Riesgos de la EMA incluye la recogida de datos de una serie de efectos adversos, clasificados como riesgos potenciales importantes, entre los que se encuentran el cáncer de páncreas, neoplasias y cáncer medular de tiroides<sup>188-190</sup>.

### Insuficiencia renal

Se han notificado casos poco frecuentes de alteración de la función renal con los aGLP1, incluyendo aumento de la creatinina sérica, IR, empeoramiento de la IR crónica e insuficiencia renal aguda, requiriendo algunas veces hemodiálisis. Algunos de estos casos ocurrieron en pacientes que experimentaron acontecimientos relacionados con la deshidratación o que estaban recibiendo medicamentos que podían afectar a la función renal<sup>175,176</sup>. En 2009 la FDA emitió una alerta informando sobre el riesgo de IR aguda con exenatida diaria<sup>191</sup>. Se deben tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos en estos pacientes<sup>175-179</sup>.

### **Insuficiencia hepática**

No se requiere ajuste de dosis. Liraglutida no se debe utilizar en insuficiencia hepática grave<sup>175-179</sup>.

### **Colangiocarcinoma**

En un estudio de cohortes se encontró un posible aumento del riesgo de colangiocarcinoma en pacientes adultos diabéticos tipo 2 asociado al uso de los fármacos con efecto incretina (iDPP4 y aGLP1)<sup>164</sup>.

### **Aumento de la frecuencia cardíaca**

Se describe como una reacción adversa frecuente el aumento de la frecuencia cardíaca, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con riesgo de arritmias cardíacas<sup>175-179</sup>.

## **2.8 INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2**

**Los iSGLT-2 son el grupo farmacológico de más reciente comercialización. Presentan baja eficacia hipoglucemiante, no producen hipoglucemias y disminuyen el peso. En los ECA han demostrado su seguridad CV. Empagliflozina y canagliflozina han mostrado ser superiores a placebo en pacientes de alto riesgo CV. Canagliflozina ha mostrado efectos beneficiosos en pacientes con nefropatía diabética. Dapagliflozina ha demostrado resultados favorables en la reducción de la hospitalización por IC.**

**Debido a que su eficacia hipoglucemiante depende de la función renal no deben iniciarse en pacientes con FGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sus efectos secundarios más frecuentes son las infecciones genitourinarias, aunque también se han documentado otros de especial gravedad como son la cetoacidosis, la fascitis necrotizante o las amputaciones de miembros. También pueden producir hipotensión y depleción de volumen, especialmente en pacientes de edad avanzada.**

## **EFICACIA**

### **Pacientes con patología cardiovascular**

**A pesar de las limitaciones de los estudios, todos los iSGLT2 han mostrado no inferioridad frente a placebo en la variable combinada MACE en los ECA de seguridad CV, en pacientes con enfermedad CV establecida o alto riesgo CV. Además, empagliflozina y canagliflozina resultaron ser superiores frente a placebo, posiblemente porque incluyeron pacientes de mayor riesgo CV que en el estudio de dapagliflozina en pacientes con DM2<sup>192-194</sup>. Dapagliflozina mostró resultados favorables en la covariable primaria compuesta por muerte CV u hospitalización por IC (Anexo 2).**

**Empagliflozina**, dispone del estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>192</sup>, diseñado con el objetivo de evaluar la no inferioridad y posteriormente la superioridad en la variable compuesta MACE.

Se aleatorizaron 7.028 pacientes que fueron asignados a un grupo de tratamiento estándar más empagliflozina (10 mg o 25 mg) o placebo. Un porcentaje mayoritario de pacientes recibían metformina (74%), seguido de insulina (48,3%) y sulfonilureas (42,7%) en monoterapia o terapia combinada<sup>195</sup>.

Los pacientes cumplían los siguientes criterios de inclusión: pacientes adultos con DM2, control glucémico insuficiente y enfermedad CV (IAM, ictus, angina inestable, enfermedad arterial periférica oclusiva o enfermedad coronaria). Entre las principales razones de exclusión se establecieron un FGe<30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, enfermedad hepática, hiperglucemia no controlada (>240 mg/dl) o evento CV reciente. La mediana de duración de tratamiento fue de 2,6 años.

Los resultados en el grupo de empagliflozina fueron superiores a placebo para la variable primaria MACE. No obstante, dicha superioridad se logró sumando la población de los dos grupos con distintas dosis de empagliflozina (10 mg y 25mg). Para cada dosis por separado, sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística. El intervalo de confianza de resultado principal rozó la no significación estadística. Además, el resultado fue impreciso debido a la amplitud del intervalo de confianza (NNT: 62 [IC95%: 21-2.151])<sup>192</sup>.

Por otro lado, al analizar cada uno de los objetivos que componen la variable principal, no se encontraron diferencias significativas ni en la variable combinada secundaria (muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal y hospitalización por angina inestable), ni en el IAM tanto fatal como no fatal, ni en el ACV fatal o no fatal analizados como variables independientes. En el grupo de empagliflozina hubo tasas significativamente más bajas de muerte por causas CV, así como de muerte por cualquier causa<sup>192</sup>.

En un análisis del ECA EMPA-REG OUTCOME<sup>196</sup>, se evaluó el beneficio de la empagliflozina en la IC. Los resultados mostraron un menor porcentaje de hospitalizaciones por IC o muerte CV en los pacientes tratados con empagliflozina respecto a placebo.

**Canagliflozina** dispone de los resultados del programa CANVAS<sup>193</sup> que combina los datos de dos estudios, CANVAS<sup>197</sup> y CANVAS-R<sup>198</sup>. Se incluyeron un total de 10.142 pacientes con DM2 que habían sufrido un evento CV previo o mayores de 50 años y alto riesgo CV, con el objetivo de evaluar la variable compuesta MACE.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir canagliflozina o placebo, añadidos a su terapia estándar. Un porcentaje mayoritario de pacientes recibían metformina (77%), seguido de insulina (50%) y SU (43,3%), en monoterapia o terapia combinada<sup>199</sup>. La media de seguimiento fue de 3,6 años.

Los criterios de inclusión fueron los mismos en ambos ECA: pacientes con DM2, control glucémico insuficiente y elevado riesgo CV definido como:

- Edad  $\geq$  30 años y evento CV previo (65,6%).
- Edad  $\geq$  50 años y al menos dos de los siguientes FRCV: DM2 de al menos 10 años de evolución, TAS> 140 mmHg, tabaquismo, albuminuria, HDL-colesterol<38,7 mg/dl.

Entre los criterios de exclusión se encontraban: FGe<30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, hiperglucemia no controlada (>270 mg/dl), evento CV reciente o antecedente de cetoacidosis diabética.

La tasa de eventos que formaban la variable principal fue inferior en el grupo de canagliflozina con respecto al grupo placebo. Se alcanzó tanto la no inferioridad como la superioridad estadística. No se encontraron

diferencias significativas en cada uno de los objetivos que componían la variable principal al analizarlos por separado.

Respecto a las variables secundarias, no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa en la muerte por cualquier causa, aunque sí se obtuvo un beneficio significativo en el grupo de canagliflozina en la variable combinada muerte CV y hospitalización por IC, así como en la hospitalización por IC.

El estudio CREDENCE<sup>200</sup> **realizado sobre pacientes con DM2 y albuminuria >300 mg/g**, se diseñó para evaluar la eficacia de canagliflozina a nivel renal. El 50% de los pacientes tenían enfermedad CV establecida y el 100% estaban en tratamiento con IECA o ARA-II a dosis máxima tolerada<sup>201</sup>. Canagliflozina mostró beneficios en los resultados CV (variable combinada de mortalidad CV u hospitalización por IC, MACE, hospitalización por IC), si bien es cierto que se trataba de variables secundarias en este estudio.

El estudio DECLARE-TIMI 58<sup>194</sup> evaluó el efecto de **dapagliflozina** frente a placebo en 17.160 pacientes con DM2 con enfermedad CV establecida (41%) o FRCV. Los dos objetivos primarios de eficacia fueron determinar el tiempo transcurrido hasta un primer evento de la variable MACE y el tiempo hasta la muerte CV u hospitalización por IC. Como objetivo principal de seguridad se evaluó la variable MACE.

En el grupo de dapagliflozina se alcanzó la no inferioridad frente a placebo en la reducción de la variable MACE, pero no la superioridad. En este estudio también se analizó otra variable primaria compuesta por muerte CV u hospitalización por IC, que también mostró resultados favorables para el grupo de dapagliflozina, a expensas de la reducción de la hospitalización por IC.

El estudio DAPA-HF<sup>202</sup> se diseñó con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de la dapagliflozina en pacientes con ICC (NYHA de II a IV) y una fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) independientemente de que presentaran o no DM2 (42% con DM2). Se aleatorizaron 4.744 pacientes que fueron asignados al grupo de dapagliflozina 10 mg o placebo añadidos a su tratamiento de base para la ICC (diurético, betabloqueante y un fármaco del sistema renina-angiotensina en más del 90% de la población de estudio). Dapagliflozina mostró beneficio en la variable combinada de empeoramiento de la ICC o muerte de origen CV, y en cada uno de sus componentes por separado. La presencia o ausencia de diabetes no modificó los resultados.

Se han publicado dos MA. El primero<sup>174</sup> incluyó 236 ECA con el objetivo de comparar la eficacia de los iSGLT2, aGLP1 e iDPP4 en la variable principal de mortalidad por todas las causas. Esta fue significativamente menor en los grupos de iSGLT2 y aGLP1 respecto a los grupos control. En el segundo<sup>203</sup>, que incluyó los 3 ECA de seguridad CV frente a placebo, los iSGLT2 mostraron una reducción de los eventos que componen la variable MACE, si bien el beneficio se observó exclusivamente en pacientes con enfermedad CV previa de origen arterioesclerótico. La variable combinada de muerte por causa CV y hospitalización por IC, se redujo independientemente de la presencia o no de enfermedad arterioesclerótica previa.



## Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

**Su eficacia hipoglucemiante depende de la función renal, por lo que no son fármacos adecuados en pacientes con insuficiencia renal. No deben iniciarse en pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ni en pacientes de edad avanzada y debe prestarse especial atención al grado de hidratación del paciente.**

**Podría utilizarse canagliflozina 100 mg en pacientes con FGe>45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria 300-5000 mg/g tratados con IECA o ARA II.**

Los iSGLT2 actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal. Su eficacia depende de la función renal, se reduce en pacientes con ERC moderada y es prácticamente nula en la ERC avanzada<sup>13</sup>. Se recomienda la monitorización de la función renal antes del inicio del tratamiento con los iSGLT2 y al menos anualmente, así como antes de instaurar fármacos que pueden reducir la función renal<sup>204-206</sup>.

No deben iniciarse en pacientes con un FGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, debe reducirse la dosis si durante el tratamiento el FGe desciende por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y deben interrumpirse si el FGe se encuentra sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>204-206</sup> (Anexo 1).

Puesto que provocan diuresis osmótica, sobre todo en casos de hiperglucemia importante, pueden causar deshidratación, hipotensión y deterioro de la función renal, especialmente en ancianos o en pacientes tratados con fármacos antihipertensivos. La FDA alertó de casos de IR aguda asociados a dapagliflozina y canagliflozina, sobre todo en pacientes con deshidratación, ERC, hipotensión y/o tratados con diuréticos, IECA, ARA II o AINE<sup>207</sup>.

El estudio CREDENCE<sup>200</sup> fue diseñado para evaluar la eficacia en variables renales de canagliflozina frente a placebo en pacientes con DM2 y ERC. Incluyó 4.401 pacientes con FGe 30-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria de 300-5.000 mg/g tratados con IECA o ARA-II. El estudio fue interrumpido a los 2,62 años de seguimiento por alcanzar el criterio de eficacia. La variable primaria compuesta por enfermedad renal terminal, duplicación de la creatinina sérica o muerte CV o renal se redujo significativamente en el grupo tratado con canagliflozina, sobre todo debido a una disminución de la enfermedad renal terminal y de la duplicación de la creatinina sérica.

En el año 2016 se publicaron los resultados renales del ECA EMPA-REG<sup>208</sup>. Debido a que este estudio no estaba diseñado para evaluar la eficacia de empagliflozina en variables renales, los resultados se deben interpretar con cautela. Empagliflozina se asoció con mejoras significativas en la variable secundaria renal (progresión a macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica, enfermedad renal avanzada o muerte por causa renal). Sin embargo, la FDA al analizar los resultados comprobó que parte de la eficacia era debida a la inclusión de casos de lesión renal aguda que no representaban eventos atribuibles a la nefropatía diabética<sup>209</sup>.

En el programa CANVAS se estudiaron los posibles beneficios renales de la canagliflozina. Los resultados se mostraron positivos para la canagliflozina en la variable secundaria de progresión de la albuminuria y en la variable exploratoria combinada de reducción sostenida de la FGe, terapia de sustitución renal y muerte por causa renal<sup>193</sup>.

En el estudio DECLARE-TIMI58 se evaluó una variable secundaria renal compuesta por la reducción del FGe, enfermedad renal terminal o muerte por causa renal o CV, encontrando una reducción significativa<sup>194</sup>.

En un MA que incluyó los estudios de seguridad CV de los iSGLT2 y el estudio en variables renales CREDENCE, se observó que los iSGLT2 pueden reducir el riesgo de diálisis, trasplante o mortalidad renal. Estos resultados deben interpretarse con precaución puesto que se basan en variables secundarias de los estudios originales<sup>210</sup>.

## Pacientes con obesidad

**Los iSGLT2 son fármacos que inhiben la reabsorción de glucosa a nivel renal, produciendo una pérdida de peso asociada a la eliminación de glucosa en orina. Sin embargo, la pérdida de peso es menor a la esperada posiblemente por un aumento en la ingesta como mecanismo compensatorio<sup>15</sup>.**

La reducción de peso observada en los ECA pivotaes de las moléculas que conforman este grupo, dapagliflozina<sup>211</sup>, canagliflozina<sup>212</sup> y empagliflozina<sup>213</sup> ha sido similar en los tres casos, observándose una discreta pérdida de peso de aproximadamente 2 Kg tras 6-12 meses de tratamiento<sup>15,214</sup>.

## Pacientes edad avanzada

**Se debe valorar cuidadosamente su uso en pacientes mayores de 75 años. Si el resto de alternativas no son posibles, se podrían utilizar de manera individualizada en pacientes seleccionados y con especial precaución.**

En personas mayores de 75 años, se requiere especial precaución debido a la disminución de la función renal asociada a la edad y al mayor riesgo de deshidratación, hipovolemia o hipotensión<sup>211-213</sup>. Además es más probable que estos pacientes reciban tratamiento con diuréticos. Los iSGLT2 pueden potenciar el efecto de los diuréticos y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión<sup>204-206</sup>.

Se ha notificado un mayor número de reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen en personas de edad avanzada<sup>204-206</sup>.

## SEGURIDAD

### Contraindicaciones<sup>204-206</sup>

No hay contraindicaciones específicas, a excepción de la habitual de hipersensibilidad a los principios activos.

### Hipoglucemia

Aunque no producen hipoglucemias por sí mismos, aumenta el riesgo cuando se combinan con SU o insulina, por lo que se recomienda reducir la dosis de éstas al iniciar un iSGLT2<sup>204-206</sup>.

### Riesgo de amputaciones no traumáticas

En el ECA CANVAS<sup>197</sup>, se detectó una incidencia dos veces superior de riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores en el grupo de canagliflozina con respecto a placebo. Tras el análisis de los datos procedentes de otro estudio, el CANVAS-R<sup>198</sup>, se estimó, con una exposición aproximada de 0,75 años, una incidencia anual de amputación entre 7 y 5,3 eventos por 1000 pacientes-año en los grupos de canagliflozina

o placebo respectivamente. En el estudio CREDENCE<sup>200</sup> no se encontraron diferencias significativas en la tasa de amputaciones entre el grupo de canagliflozina y placebo (12,3 vs 11,2 por 1000 pacientes-año).

El PRAC de la EMA<sup>215</sup> estimó conveniente la evaluación del incremento de riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores, en el resto de principios activos pertenecientes al grupo de los iSGLT2 (dapagliflozina y empagliflozina), para valorar la posibilidad de que pudiese tratarse de un efecto de clase. Hasta que se disponga de más información sobre el riesgo de amputaciones de los iSGLT2 y el posible efecto de clase, el PRAC recomienda con respecto al grupo terapéutico <sup>216,217</sup>:

- Vigilar a todos los pacientes con el objeto de detectar signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales.
- Monitorizar cuidadosamente a aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para amputación, como amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente
- Iniciar tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies.
- Considerar la interrupción del tratamiento con canagliflozina en pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los miembros inferiores.

### **Depleción de volumen** <sup>211-213</sup>

De forma general, se observó que el tratamiento con iSGLT2 aumenta la incidencia de eventos relacionados con la depleción de volumen, principalmente hipotensión.

Estos efectos pueden ser especialmente relevantes en pacientes de edad avanzada o en pacientes frágiles, con una mayor sensibilidad a los cambios de la volemia.

Se recomienda monitorizar el estado del volumen y los electrolitos séricos en caso de enfermedades intercurrentes, como enfermedad gastrointestinal, que puedan producir depleción de volumen. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con iSGLT2 hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

### **Alteración de la función renal** <sup>211-213</sup>

Se han notificado como sospechas de reacciones adversas casos de daño renal agudo asociado al uso de iSGLT2. Se recomienda tener precaución en pacientes con factores de riesgo como IR crónica, medicación concomitante que pueda influir en la volemia e IC. No se recomienda su uso junto con diuréticos de asa.

Desde marzo de 2013 hasta octubre de 2015, la FDA recibió informes de 101 casos de lesión renal aguda, algunos de los cuales requirieron hospitalización y diálisis, con el uso de canagliflozina o dapagliflozina<sup>207</sup>.

Se deben tener en cuenta los factores que pueden predisponer a la aparición de la IR aguda antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos: hipovolemia, IR crónica, IC y administración concomitante de otros fármacos como diuréticos, IECA/ARA II y AINE. Considerar la suspensión temporal de los iSGLT2 en cualquier situación de ingesta oral reducida, como enfermedad aguda o ayuno o con pérdidas de líquidos, como enfermedad gastrointestinal o exposición excesiva al calor.

Se recomienda vigilar la función renal antes de iniciar el tratamiento con iSGLT2 y al menos anualmente, así como antes de iniciar el tratamiento con fármacos que pueden reducir la función renal. En pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, monitorizar al menos 2 a 4 veces al año<sup>204-206</sup>.

En el estudio EMPAREG-OUTCOME<sup>192</sup> se observó una disminución del FGe en los tres primeros meses de estudio, que posteriormente se normalizó con el tratamiento continuado.

### **Infecciones urinarias**

Las infecciones urinarias están identificadas como uno de los posibles efectos adversos relacionados con el tratamiento con iSGLT2. Actualmente se están investigando como parte del plan de farmacovigilancia de la EMA<sup>218-220</sup>

Los estudios realizados con dapagliflozina<sup>211</sup>, han mostrado que el riesgo de presentar un episodio de ITU, fue superior en el grupo de tratamiento que en el grupo de placebo, sin embargo en el caso de canagliflozina y empagliflozina la incidencia fue similar<sup>212,213</sup>. Un MA<sup>221</sup> de ECA publicado recientemente, confirma estos resultados al encontrar un aumento significativo de episodios de ITU en pacientes tratados con dapagliflozina de 10 mg. En 2015 la FDA alertó sobre el riesgo de infecciones urinarias graves (urosepsis y pielonefritis) en pacientes tratados con iSGLT2<sup>222</sup>.

### **Infecciones genitales**

Se ha observado un claro incremento en la incidencia de infecciones genitales en pacientes tratados con iSGLT2 en comparación con placebo<sup>211-213</sup>.

En el ECA EMPA-REG<sup>192</sup>, se detectó un aumento de riesgo de infecciones genitales, con un NNH de 29 en hombres y 14 en mujeres. En el caso de canagliflozina los resultados del programa CANVAS<sup>193</sup>, mostraron un NNH de 42 y 19 en hombres y mujeres respectivamente. Un MA<sup>221</sup> de 52 ECA que analiza los datos de 36.689 pacientes, confirma el riesgo de infecciones genitales asociado al tratamiento con iSGLT2, y encuentra una relación dosis-respuesta en el caso de dapagliflozina<sup>222</sup>.

### **Fascitis necrotizante del perineo**

En agosto de 2018 la FDA<sup>223</sup> emitió una nota informativa sobre casos de fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) asociados al tratamiento con iSGLT2. Concretamente se han identificado 12 casos, notificados a la FDA o recogidos de la bibliografía médica durante 5 años (2013-2018) en comparación con 6 casos identificados en la revisión de otras clases de antidiabéticos durante un periodo de más de 30 años. Se recomienda informar a los pacientes de la sintomatología asociada a este tipo de infección bacteriana (hipersensibilidad, enrojecimiento o hinchazón de los genitales o el área desde los genitales hasta el recto y fiebre >38°C o una sensación general de malestar) e indicarles que en caso de cursarla acudan de forma urgente al hospital; estos síntomas pueden empeorar rápidamente, por lo que es importante tratar de forma precoz.

### **Fracturas óseas**

En una alerta de la FDA de 2015 se informó sobre el riesgo de fracturas óseas, así como la disminución de la densidad mineral ósea en cadera y columna lumbar observadas con canagliflozina en comparación con placebo<sup>224</sup>.

No hay pruebas concluyentes para dapagliflozina y empagliflozina. La FDA continúa valorando el riesgo de fracturas óseas con los otros iSGLT2. Además, en los Planes de Gestión de Riesgos de la EMA se incluye la recogida de datos sobre fracturas óseas asociados al tratamiento con iSGLT2, con el objeto de conocer esta posible asociación<sup>218-220</sup>.

### **Insuficiencia hepática**

Canagliflozina y empagliflozina no deben utilizarse en insuficiencia hepática grave. Dapagliflozina puede usarse en insuficiencia hepática grave, iniciando con dosis de 5 mg, con la posibilidad de subir a 10 mg si la tolerancia es buena<sup>204-206</sup>

### **Cetoacidosis**

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética que pueden presentarse de forma atípica, en pacientes que se encontraban en tratamiento con iSGLT2, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización. Hasta el momento no ha podido establecerse el mecanismo subyacente.<sup>211-213</sup>

En 2015 el PRAC revisó los datos disponibles sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los iSGLT2<sup>225</sup>. La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios en una nota informativa en 2016<sup>226</sup>:

- El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con iSGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.
- Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos. A estos pacientes no se les deberá reintroducir el tratamiento, a no ser que haya otros factores que hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- Las situaciones que pueden predisponer son las ya conocidas para la cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol. Estos factores deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un iSGLT2.

### **Dislipemia**

Se han observado como efectos adversos frecuentes en los ECA elevaciones del 2,5-6% en el colesterol total, LDL y HDL en comparación con placebo<sup>204-206</sup>.

### **Cáncer de vejiga**

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona<sup>204</sup>.

### Anexo 1. Dosis de ADNI en función del estadio de ERC

Estadio ERC	5		4	3B	3A	2	1
	Diálisis	<15	15-29	30-44	45-59	60-89	≥90
Metformina				30 1g/día	45 2 g/día 50	Max 3 g/día	
SU					Gliclazida Glipizida		
Repaglinida	0,5-16 mg/día						
Pioglitazona	15-45 mg/día						
Acarbosa	25						
Sitagliptina	25 mg/día			30 50 mg/día	45	100 mg/día	
Linagliptina	5 mg/día						
Saxagliptina	2,5 mg/día					60	5 mg/día
Vildagliptina	50 mg/día	50 mg/día				50	100 mg/día
Alogliptina	6,25 mg/día	6,25 mg/día		12,5 mg/día		50	25 mg/día
Exenatida diario				5-10 µg/día		50	10-20 µg/día
Exenatida semanal						50	2 mg/semana
Lixisenatida				10-20 µg/día		50	10-20 µg/día
Liraglutida	15		0,6-1,8 mg/día				
Dulaglutida	15		0,75-1,5 mg/día				
Semaglutida	15		0,25-1 mg/semana				
Empagliflozina*					45	10 mg/día 60	10-25 mg/día
Canagliflozina*					45	100 mg/día 60	100-300 mg/día
Dapagliflozina*					45	10 mg/día 60	10 mg/día
Contraindicado		No recomendado		Precaución/experiencia limitada		Seguro	

\* No iniciar si FGe<60 mL/g/1,73m2. Ajustar dosis si disminuye el FGe durante el tratamiento hasta 45 mL/g/1,73m2.

**Anexo 2. Estudios de eficacia y seguridad de ADNI**

<b>ESTUDIO</b>	<b>Fármaco activo / comparador</b>	<b>Pacientes incluidos (n)</b>	<b>Seguimiento medio</b>	<b>Variable principal</b>	<b>Resultado variable principal</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
<b>SAVOR-TIMI</b>	Saxagliptina/placebo	16.492 (78,4% con enfermedad CV establecida)	2,1 años	MACE	HR: 1 (IC 95% 0,89-1,12) P No inferioridad <0,001	No mostró superioridad
<b>EXAMINE</b>	Alogliptina /placebo	5.380 con síndrome coronario agudo 15-90 días previos	1,5 años	MACE	HR: 0,98 (IC 95% 0,86-1,12) P No inferioridad <0,001	No mostró superioridad
<b>TECOS</b>	Sitagliptina/placebo	14.671 con enfermedad CV establecida	3 años	MACE	HR: 0,98 (IC 95% 0,88-1,09) P No inferioridad <0,001	No mostró superioridad
<b>CARMELINA</b>	Linagliptina/placebo	6.979 de alto riesgo CV y renal (58,1% enfermedad CV establecida)	2,2 años	MACE	HR: 1,02 (IC95% 0,89-1,17) P No-inferioridad <0,001	No mostró superioridad
<b>CAROLINA</b>	Linagliptina/glimepirida	6.042 de alto riesgo CV	6,3 años	MACE	HR: 0,98 (IC95% 0,84-1,14). P No inferioridad <0,001	No mostró superioridad
<b>ELIXA</b>	Lixisenatida/placebo	6.068 con síndrome coronario agudo	2,2 años	MACE	HR: 1,02 (IC 95% 0,89-1,17) P No-inferioridad <0,001	No mostró superioridad
<b>LEADER</b>	Liraglutida/placebo	9.340 de alto riesgo CV (81,3% enfermedad CV establecida)	3,8 años	MACE	HR: 0,87 (IC95% 0,78-0,97) P No-inferioridad <0,001 P superioridad 0,01	55 (31-236)
<b>EXSCEL</b>	Exenatida/placebo	14.752 (73% con enfermedad CV establecida)	3,2 años	MACE	HR: 0,91 (IC95% 0,83-1,0) P No inferioridad <0,001	No mostró superioridad
<b>SUSTAIN-6</b>	Semaglutida/placebo	3.297 (83% con enfermedad CV establecida, ERC o ambas)	2,1 años	MACE	HR: 0,74 (IC95% 0,58-0,95) P No inferioridad <0,001	El diseño del estudio no permitió concluir la superioridad  44 (24-208)
<b>REWIND</b>	Dulaglutida/placebo	9.901 (31% con enfermedad CV establecida)	5,4 años	MACE	HR: 0,88 (IC 95% CI 0,79-0,99) P superioridad 0,026	73 (38-1337)

<b>EMPAREG-OUTCOME</b>	Empagliflozina/ placebo	7.028 (99% con enfermedad CV establecida)	3,1 años	MACE	HR: 0,86 (IC95% 0,74-0,99) P No inferioridad <0,001 P superioridad 0,04	61 (31-2.151)
<b>CANVAS PROGRAM</b>	Canagliflozina/placebo	10.142 (65,6% evento CV previo)	3,9 años	MACE	HR: 0,86 (IC 95% 0,75-0,97) P No inferioridad <0,001 P superioridad 0,02	62 (34-289)
<b>DECLARE-TIMI 58</b>	Dapagliflozina/placebo	17.160 (40,64% con enfermedad CV establecida)	4,2 años	MACE y tiempo transcurrido hasta tiempo hasta la Muerte CV u hospitalización por IC	<b>MACE</b> HR: 0,93 (IC 95%: 0,84-1,03) P No inferioridad <0,001 P superioridad 0,17 <b>Muerte CV u hospitalización por IC</b> HR: 0,83 (IC 95%: 0,73-0,95) P superioridad 0,005	No mostró superioridad  108 (63-397)
<b>CREDESCENCE</b>	Canagliflozina/placebo	4.401 ERC (FGe 30 a <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) y albuminuria.	2,6 años	Enfermedad renal en fase final (diálisis, trasplante o una FGe<15 ml/minuto), duplicación de la creatinina sérica o muerte de origen renal o vascular	HR: 0,7 (IC 95%: 0,59-0,82) P superioridad 0,00001	24 (15,8-42,9)
<b>DAPA-HF</b>	Dapagliflozina/placebo	4.744 con ICC y FEVI≤40%	1,5 años	Empeoramiento de la ICC o muerte de origen CV	HR: 0,74 (IC 95%; 0,65-0,85) P superioridad <0.001	20,4 (14-37,2)



### Anexo 3. Escalas de valoración geriátrica

#### 1. Escalas de valoración funcional y síndrome de fragilidad

##### 1.1. ÍNDICE DE BARTHEL (actividades básicas de la vida diaria)

Actividad		Puntuación
Alimentación	INDEPENDIENTE. Capaz de usar cualquier instrumento. Come en un tiempo razonable.	10
	AYUDA. Necesita ayuda para cortar, extender mantequilla,...	5
	DEPENDIENTE.	0
Baño	INDEPENDIENTE. Se lava por completo en ducha o baño. Entra y sale del baño sin una persona presente.	5
	DEPENDIENTE.	0
Vestido	INDEPENDIENTE. Se viste, se desnuda y ajusta la ropa. Se ata los zapatos.	10
	AYUDA. Necesita ayuda, pero al menos la mitad de las tareas las realiza en un tiempo razonable.	5
	DEPENDIENTE.	0
Aseo personal	INDEPENDIENTE. Se lava cara, manos y dientes. Se afeita y maneja el enchufe si usa máquina eléctrica.	5
	DEPENDIENTE.	0
Deposición	CONTINENTE. No presenta episodios de incontinencia. Si necesita enemas o supositorios, se arregla solo.	10
	INCONTINENTE OCASIONAL. Episodios ocasionales o necesita ayuda para usar enemas o supositorios.	5
	INCONTINENTE.	0
Micción	CONTINENTE. No presenta episodios de incontinencia. Si necesita sonda o colector, atiende a su cuidado solo.	10
	INCONTINENTE OCASIONAL. Episodios ocasionales. Necesita ayuda en el uso de sonda o colector.	5
	INCONTINENTE.	0
Uso del retrete	INDEPENDIENTE. Usa el retrete o cuña. Se sienta y levanta solo o con barras. Se limpia y se pone la ropa solo.	10
	AYUDA. Necesita ayuda para mantener el equilibrio, limpiarse o ponerse y quitarse la ropa.	5
	DEPENDIENTE.	0
Transferencias sillón-cama	INDEPENDIENTE. No necesita ninguna ayuda. Si usa silla de ruedas, lo hace independientemente.	15
	MÍNIMA AYUDA. Necesita una mínima ayuda o supervisión.	10
	GRAN AYUDA. Es capaz de sentarse, pero necesita mucha asistencia para el traslado.	5
	DEPENDIENTE.	0
Deambulación	INDEPENDIENTE. Camina al menos 50 metros independientemente o con ayudas (bastón, andador.....).	15
	AYUDA. Puede caminar al menos 50 metros, pero necesita ayuda o supervisión.	10
	INDEPENDIENTE EN SILLA DE RUEDAS. Propulsa su silla de ruedas al menos 50 metros.	5
	DEPENDIENTE.	0
Escaleras	INDEPENDIENTE. Sube o baja escaleras sin supervisión aunque use barandilla o instrumentos de apoyo.	10
	AYUDA. Necesita ayuda física o supervisión para subir o bajar escaleras.	5
	DEPENDIENTE	0
	<b>Índice de Barthel</b>	

1.2. **SÍNDROME DE FRAGILIDAD FÍSICA:** evaluar en los pacientes con índice de Barthel  $\geq 60$ . Se emplearán de acuerdo a la experiencia y disponibilidad.

1.2.1. *Criterios de fragilidad de Linda Fried*

**1. Pérdida de peso:**  $> 4,5$  kg o  $> 5\%$  en el último año y no intencionada.

**2. Auto percepción de agotamiento:** es declarada y se identifica según 2 preguntas del cuestionario del Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D):

- ¿Sintió usted la mayor parte del tiempo que todo lo que hacía le suponía un esfuerzo?
- ¿Sintió que no podía seguir adelante?

Las respuestas pueden ser: a) raramente o nunca; b) 1 ó 2 días; c) 3 ó 4 días; d) la mayor parte del tiempo. Se considera criterio positivo de fragilidad una respuesta  $\geq 2$ .

**3. Debilidad:** fuerza máxima de prensión digital con dinamómetro ajustado por sexo e índice de masa corporal (IMC). El paciente tiene que estar sentado, preferiblemente con la mano dominante y el codo a  $90^\circ$ . Se considera el valor más alto de 3 mediciones separadas 1 min (varones,  $IMC \leq 24$ : fuerza  $\leq 29$ ;  $IMC \leq 28$ : fuerza  $\leq 30$ ;  $IMC > 28$ : fuerza  $\leq 32$ ; mujeres,  $IMC \leq 23$ : fuerza  $\leq 17$ ;  $IMC 23,1-26$ : fuerza  $\leq 17,3$ ;  $IMC 26,1-29$ : fuerza  $\leq 18$ ;  $IMC > 29$ : fuerza  $\leq 21$ ).

**4. Velocidad de la marcha** (tiempo para recorrer 4,57 m a paso habitual, ajustado por sexo y estatura): varones de estatura  $< 173$  cm,  $\geq 7$  s; estatura  $> 173$  cm,  $\geq 6$  s; mujeres de estatura  $\leq 159$  cm,  $\geq 7$  s; estatura  $> 159$  cm,  $\geq 6$  s.

**5. Bajo nivel de actividad física** (gasto energético semanal en actividad física): varones,  $< 383$  kcal/semana; mujeres,  $< 270$  kcal/semana (se corresponde con un número de horas semanales de paseo o el equivalente a nadar, bicicleta, tenis, etc.; pasear: varones,  $< 2,30$  h/semana; mujeres,  $< 2$  h/semana).

*Fragilidad: presencia de 3 o más criterios; prefragilidad: presencia de 1 o 2 criterios; robusto ningún criterio.*

1.2.2. **Cuestionario FRAIL: (fatigabilidad, resistencia, deambulación, comorbilidad y pérdida de peso)**

**1. Fatiga:** Durante las últimas 4 semanas ¿Cuánto tiempo usted se ha sentido cansado?

- Ocasionalmente o nunca. (0 punto)
- Todo el tiempo o la mayor parte del tiempo. (1 punto)

**2. Resistencia:** ¿Tiene alguna dificultad para caminar 10 pasos sólo, sin descanso y sin ayudas? Sí (1 punto)/No (0 punto)

**3. Deambulación:** ¿Tiene alguna dificultad para caminar sólo y sin ayudas, varios cientos de metros? Sí (1 punto)/No (0 puntos)

**4. Comorbilidades:** Del siguiente listado de enfermedades, qué diagnóstico(s) están registrado(s) en la historia clínica del paciente: Hipertensión, Diabetes, Cáncer (excluir cáncer menor como de piel), EPOC, IAM, Insuficiencia cardiaca, Angina, Asma, Artritis, ACVA, ERC.

- 5 o más enfermedades=1 punto
- Menos de 5 enfermedades= 0 punto

**5. Pérdida de peso:** ¿Ha perdido al menos un 5% de su peso habitual en el último año?

- Sí (1 punto)/No (0 punto)

*Fragilidad: presencia de 3 o más puntos; prefragilidad: presencia de 1 ó 2 puntos; robusto 0 puntos.*

## 2. ESCALAS DE VALORACIÓN COGNITIVA

### 2.1. MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1		<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL</b> (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1		<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL</b> (Máx.5)	
<b>Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.</b> Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		<b>Nº de repeticiones necesarias</b>  <b>FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato</b> (Máx.3)	
<b>Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés.</b> 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (0 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M0-1)		<b>ATENCIÓN- CÁLCULO</b> (Máx.5)	
<b>Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.</b> Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		<b>RECUERDO diferido</b> (Máx.3)	
<b>.DENOMINACIÓN.</b> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 <b>.REPETICIÓN.</b> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 <b>.ÓRDENES.</b> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 <b>.LECTURA.</b> Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 <b>.ESCRITURA.</b> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 <b>.COPIA.</b> Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1		<b>LENGUAJE</b> (Máx.9)	
<b>Puntuaciones de referencia</b> 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia		<b>Puntuación Total</b> (Máx.: 30 puntos)	

#### Anexo 4. Insuficiencia hepática

Fármaco	Ajuste de dosis	Contraindicación	Comentarios
<b>Metformina</b>	No utilizar.	<b>Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.</b>	La insuficiencia hepática y la intoxicación alcohólica son factores de riesgo para la acidosis láctica.
<b>Sulfonilureas: glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida</b>	Glipizida: se recomienda iniciar el tratamiento con 2,5 mg/día.	Glibenclamida, gliclazida, glimepirida: <b>insuficiencia hepática grave.</b>	- El riesgo de hipoglucemia es mayor en insuficiencia hepática grave. - Glimepirida: se recomienda realizar periódicamente controles de la función hepática.
<b>Repaglinida</b>	En ficha técnica no hay recomendaciones de ajuste de dosis.	<b>Insuficiencia hepática grave.</b>	No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.
<b>Nateglinida</b>	No es necesario en insuficiencia hepática leve o moderada.	<b>Insuficiencia hepática grave.</b>	- No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave. - Debe utilizarse con precaución en insuficiencia hepática moderada.
<b>Pioglitazona</b>	No utilizar.	<b>Insuficiencia hepática.</b>	- No se debe iniciar el tratamiento si hay elevación de ALT 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad o evidencia de enfermedad hepática. - Se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas periódicamente. Si los niveles de ALT aumentan hasta 3 veces el límite superior de la normalidad, se debe volver a determinar tan pronto como sea posible. Se debe suspender el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad. - Se debe suspender el tratamiento cuando se observen síntomas de ictericia.
<b>Acarbosa</b>	No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática.	<b>Insuficiencia hepática grave.</b>	- Se han notificado casos de hepatitis fulminante, de mecanismo desconocido. Si se observan elevaciones de las enzimas hepáticas, puede estar indicada una reducción de la dosis o la retirada del tratamiento, particularmente si las elevaciones persisten. - Se recomienda realizar controles de las enzimas hepáticas durante los primeros 6 - 12 meses de tratamiento.
<b>Sitagliptina</b>	No se requiere un ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada.		- No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado. - Dado que se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.
<b>Linagliptina</b>	No se requiere un ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve, moderada o grave.		- No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática.
<b>Saxagliptina</b>	No se requiere un ajuste de dosis en		- Debe usarse con precaución en insuficiencia hepática moderada. - <b>No se recomienda su uso en insuficiencia hepática grave.</b>

	insuficiencia hepática leve o moderada.		
<b>Vildagliptina</b>	No utilizar.		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>No debe utilizarse en insuficiencia hepática, ni con ALT o AST &gt; 3 veces el límite superior de la normalidad.</b></li> <li>- Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis).</li> <li>- Deben realizarse controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento debe monitorizarse la función hepática a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica.</li> <li>- Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitorizados con una segunda evaluación y se les debe realizar un seguimiento hasta que los valores se normalicen.</li> <li>- En caso de que persistan aumentos de 3 veces el límite superior de la normalidad de AST o ALT o aumentos mayores, se recomienda interrumpir el tratamiento.</li> <li>- También debe interrumpirse si aparece ictericia u otros signos que sugieran una disfunción hepática.</li> <li>- Tras la interrupción del tratamiento y la normalización de los resultados de las pruebas de función hepática, el tratamiento con no debe reiniciarse.</li> </ul>
<b>Alogliptina</b>	No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh 5-9).		<ul style="list-style-type: none"> <li>- No ha sido estudiada en pacientes con <b>insuficiencia hepática grave</b> (Child-Pugh&gt;9), por lo que <b>no se recomienda</b> su utilización en estos pacientes.</li> <li>- Se han notificado casos postcomercialización de disfunción hepática. No se ha establecido una relación causal. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar posibles anomalías hepáticas. Deben realizarse pruebas de función hepáticas con celeridad en los pacientes con síntomas que sugieran una lesión hepática. Si se encuentra alguna anomalía y no se establece una etiología alternativa, debe considerarse la suspensión del tratamiento.</li> </ul>
<b>Exenatida diaria</b>	No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática.		No se ha realizado ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática. Exenatida se elimina principalmente por el riñón y, por tanto, no es esperable que la disfunción hepática afecte a las concentraciones sanguíneas de exenatida.
<b>Exenatida semanal</b>			
<b>Lixisenatida</b>	No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática.		Dado que lixisenatida se elimina principalmente por vía renal, no se ha realizado ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica. No se espera que la disfunción hepática afecte a la farmacocinética de lixisenatida.
<b>Liraglutida</b>	No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada.		<b>No se recomienda en insuficiencia hepática grave.</b>
<b>Dulaglutida</b>	No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática.		

<b>Semaglutida</b>	No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática.		La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Se debe extremar la precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.
<b>Empagliflozina</b>	No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática.		<p>- La exposición a empagliflozina aumenta insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con <b>insuficiencia hepática</b> grave es limitada y, por lo tanto, <b>no se recomienda</b> su uso en esta población.</p> <p>- Se han notificado casos de lesión hepática en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre la empagliflozina y la lesión hepática.</p>
<b>Canagliflozina</b>	No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada.		No se ha estudiado en pacientes con <b>insuficiencia hepática grave</b> y <b>no se recomienda</b> su uso en estos pacientes
<b>Dapagliflozina</b>	<p>- No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada. - En insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Si ésta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg.</p>		Existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Anexo 5. Embarazo, lactancia y fertilidad**

Fármaco	Embarazo	Lactancia	Fertilidad
<b>METFORMINA</b>	<b>Ficha técnica:</b> No se recomienda ni en el embarazo ni en su planificación. Estudios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> No han mostrado efectos dañinos, pero la información es limitada</li> <li>• <u>Animales:</u> No han mostrado efectos dañinos.</li> </ul>	<b>Ficha técnica:</b> No se recomienda, pero podría valorarse el balance Beneficio/Riesgo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se excreta en leche materna humana, y aunque no se han demostrado daños en los recién nacidos, los datos son limitados.</li> </ul> <b>e-LACTANCIA:</b> Riesgo muy bajo durante la lactancia. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se excreta en leche materna en cantidades insignificantes y no se han observado problemas en lactantes.</li> </ul>	<b>Ficha técnica:</b> La fertilidad de ratas machos y hembras <b>no</b> se vio afectada por la metformina cuando ésta se administró a dosis aproximadamente tres veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos.
	<b>Categoría FDA:</b> No asignada.		
	<b>Categoría TGA: C</b>		
<b>GLICLAZIDA</b>	<b>Ficha técnica:</b> Es preferible evitar. Estudios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> No hay datos o éstos son limitados.</li> <li>• <u>Animales:</u> No es teratogénica.</li> </ul>	<b>Ficha técnica:</b> Contraindicada. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se desconoce si se excreta en leche materna</li> </ul>	<b>Ficha técnica:</b> No se observaron efectos sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas.
	No disponible en EEUU.		
	<b>Categoría TGA: C</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las sulfonilureas pueden pasar a la circulación fetal y causar hipoglucemia fetal.</li> </ul>		
<b>GLIMEPIRIDA</b>	<b>Ficha técnica:</b> No se debe utilizar. Estudios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> No hay datos suficientes.</li> <li>• <u>Animales:</u> Han mostrado toxicidad en la reproducción, relacionada con la hipoglucemia.</li> </ul>	<b>Ficha técnica:</b> Desaconsejada. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se desconoce si se excreta en la leche humana. Sí se ha detectado excreción en leche animal.</li> </ul> <b>e-LACTANCIA:</b> Riesgo alto para la lactancia.	<b>Ficha técnica:</b> No hay datos.
	<b>Categoría FDA: C</b>		
	<b>Categoría TGA: C.</b>		
<b>GLIPIZIDA</b>	<b>Ficha técnica:</b> Se debe considerar el beneficio-riesgo. Si se administra, se deberá suspender al menos un mes antes del parto y administrar otro tratamiento para el control de la glucemia.	<b>Ficha técnica:</b> Desaconsejada. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se desconoce si se excreta en leche materna.</li> </ul> <b>Drugs.com:</b> Hay datos, aunque son limitados, que señalan que la concentración de glipizida en la leche materna humana es baja.	<b>Ficha técnica:</b> Estudios en ratas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• No efectos sobre la fertilidad.</li> <li>• Puede ser embriotóxico de manera leve. Sin embargo, no se encontraron estos efectos en otros animales</li> </ul>
	<b>Categoría FDA: C</b>		
	<b>Categoría TGA: C.</b>		
<b>REPAGLINIDA</b>	<b>Ficha Técnica:</b> Debe evitarse durante el embarazo. Estudios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> No hay.</li> <li>• <u>Animales:</u> Han mostrado daños en el último período del embarazo.</li> </ul>	<b>Ficha Técnica:</b> Desaconsejada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> No hay estudios en embarazadas.</li> <li>• <u>Animales:</u> Estudios han mostrado daños.</li> </ul> <b>e-LACTANCIA:</b> Riesgo alto para la lactancia.	<b>Ficha técnica:</b> Los datos de los ensayos no clínicos no muestran toxicidad para la reproducción.
	<b>Categoría FDA: C</b>		
	<b>Categoría TGA: C.</b>		
<b>NATEGLINIDA</b>	<b>Ficha Técnica:</b> Contraindicada. Estudios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> No hay.</li> <li>• <u>Animales:</u> Han mostrado toxicidad en el desarrollo.</li> </ul>	<b>Ficha Técnica:</b> Contraindicada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> Se desconoce si se excreta en la leche materna humana.</li> <li>• <u>Animales:</u> Sí se ha detectado excreción en leche animal</li> </ul>	<b>Ficha técnica:</b> No afectó la fertilidad en ratas machos o hembras.

	<p><b>Categoría FDA:</b> C</p> <p><b>Categoría TGA:</b> C.</p>	<p><b>e-LACTANCIA:</b> Riesgo alto para la lactancia.</p>	
<b>PIOGLITAZONA</b>	<p><b>Ficha Técnica:</b> No se debe usar durante el embarazo. Estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> No se dispone de datos suficientes.</li> <li>• <u>Animales:</u> Han mostrado una restricción del crecimiento fetal.</li> </ul>	<p><b>Ficha Técnica:</b> No debe administrarse durante la lactancia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> Se desconoce si se excreta en la leche materna humana.</li> <li>• <u>Animales:</u> Sí se ha detectado excreción en leche de rata.</li> </ul>	<p><b>Ficha técnica:</b> En estudios de fertilidad en animales no se observaron efectos sobre la copulación, la fecundación o el índice de fertilidad.</p>
	<p><b>Categoría FDA:</b> No asignada.</p> <p><b>Categoría TGA:</b> B3</p>	<p><b>e-LACTANCIA:</b> Riesgo bajo para la lactancia: riesgo leve o poco probable.</p>	
<b>ACARBOSA</b>	<p><b>Ficha Técnica:</b> No se debe usar durante el embarazo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> No hay estudios clínicos en embarazadas.</li> </ul>	<p><b>Ficha Técnica:</b> No debe administrarse durante la lactancia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> se desconoce si se excreta en la leche materna humana.</li> <li>• <u>Animales:</u> Sí se ha detectado excreción en leche animal.</li> </ul>	<p><b>Ficha técnica:</b> Los datos de los ensayos no clínicos no muestran toxicidad para la reproducción.</p>
	<p><b>Categoría FDA:</b> B.</p> <p><b>Categoría TGA:</b> B3</p>	<p><b>e-LACTANCIA:</b> Riesgo muy bajo para la lactancia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sus datos farmacocinéticos hacen poco probable el paso a leche en cantidades significativas.</li> </ul>	
<b>iDPP4</b>	<p><b>Ficha Técnica:</b> No se han estudiado en mujeres embarazadas</p> <p><u>Linagliptina y alogliptina:</u> Preferible evitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Animales:</u> Los estudios no han mostrado toxicidad.</li> </ul> <p><u>Sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina:</u> No se deben usar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Animales:</u> Los estudios han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas.</li> </ul>	<p><b>Ficha Técnica:</b> No se recomienda su uso en la lactancia.</p>	<p><b>Ficha técnica:</b> No se han realizado estudios en la fertilidad humana.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Saxagliptina:</u> Estudios en ratas macho y hembra, con dosis altas, han mostrado signos claros de toxicidad.</li> <li>• <u>Alogliptina, linagliptina y sitagliptina:</u> Estudios en animales no han mostrado efectos adversos.</li> <li>• <u>Vildagliptina:</u> No se informa sobre los estudios en animales.</li> </ul>
	<p><b>Categoría FDA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Linagliptina, Saxagliptina y Alogliptina:</u> B</li> <li>• <u>Sitagliptina:</u> categoría no asignada.</li> <li>• <u>Vildagliptina</u> no comercializada en EEUU</li> </ul>	<p><b>Drugs.com:</b> Se desconoce si se excretan en leche humana. Sí se ha detectado excreción en leche animal.</p>	



	<p><b>Categoría TGA:</b> B3</p>	<p><b>e-LACTANCIA:</b> Riesgo bajo para la lactancia. Hasta disponer de más datos pueden ser preferibles otras alternativas. Entre los fármacos de este grupo, saxagliptina y vildagliptina serían preferibles por su corta semivida (menor de 3 horas).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Alogliptina, saxagliptina y vildagliptina:</u> Sus datos farmacocinéticos hacen probable el paso a leche en cantidades que podrían ser significativas.</li> <li>• <u>Sitagliptina:</u> poco probable el paso a leche en cantidades significativas.</li> <li>• <u>Linagliptina:</u> poco probable el paso a leche en cantidades significativas, aunque no se puede descartar un posible paso.</li> </ul>	
<p><b>aGLP1</b></p>	<p><b>Ficha Técnica:</b> No deben utilizarse durante el embarazo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> No se dispone de datos suficientes.</li> <li>• <u>Animales:</u> Los estudios mostraron toxicidad reproductiva.</li> </ul> <p><u>Exenatida semanal:</u> Suspender al menos 3 meses antes de un embarazo planeado.</p> <p><u>Lixisenatida:</u> No se recomienda utilizar en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. <u>Semaglutida:</u> Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos. El tratamiento se debe interrumpir al menos 2 meses antes de un embarazo planeado.</p>	<p><b>Ficha técnica:</b> No se deben usar durante la lactancia.</p>	<p><b>FICHA TÉCNICA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Exenatida diaria y semanal:</u> No se han realizado estudios en humanos.</li> <li>• <u>Dulaglutida, lixisenatida:</u> Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales en términos de fertilidad.</li> <li>• <u>Liraglutida:</u> Los estudios en animales no han revelado efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos.</li> <li>• <u>Semaglutida:</u> los estudios en animales, indican no afectación de la fertilidad de los machos, y en el caso de las hembras un aumento de la duración del ciclo estral y una ligera disminución del número de ovulaciones, con dosis asociadas con pérdida de peso corporal materno.</li> </ul>
	<p><b>Categoría FDA:</b> no asignada</p>	<p><b>Drugs.com:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Exenatida diaria y semanal, lixisenatida y semaglutida:</u> Se desconoce si se excretan en leche humana. Sí se ha detectado excreción en leche animal.</li> <li>• <u>Liraglutida:</u> El aumento de peso posnatal se redujo en las crías de ratas tratadas con este medicamento durante la gestación y la lactancia.</li> <li>• <u>Dulaglutida:</u> Se desconoce si se excreta en leche humana y animal. Es poco probable que haya absorción en el tracto gastrointestinal del lactante.</li> <li>• <u>Semaglutida:</u> No se recomienda la administración de semaglutida oral. En cuanto a semaglutida subcutánea, el beneficio debe superar el riesgo.</li> </ul>	

	<p><b>Categoría TGA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Dulaglutida, liraglutida y lixisenatida:</u> B3.</li> <li>• <u>Exenatida:</u> C</li> <li>• <u>Semaglutida:</u> D.</li> </ul>	<p><b>e-LACTANCIA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Dulaglutida y liraglutida:</u> Sus datos farmacocinéticos hacen muy improbable el paso a leche de cantidades significativas. Su biodisponibilidad oral es prácticamente nula, salvo en prematuros y periodo neonatal inmediato en los que puede haber mayor permeabilidad intestinal.</li> <li>• <u>Exenatida, lixisenatida y semaglutida:</u> No hay información.</li> </ul>	
<b>SGLT2</b>	<p><b>Ficha Técnica:</b> No se recomienda su uso durante el embarazo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> No hay datos mujeres embarazadas</li> <li>• <u>Animales:</u> Hay datos de toxicidad.</li> </ul>	<p><b>Ficha Técnica:</b> No se deben usar durante la lactancia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> Se desconoce si se excretan en leche humana.</li> <li>• <u>Animales:</u> Sí se ha detectado excreción en leche animal.</li> </ul>	<p><b>Ficha Técnica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Seres humanos:</u> No se han estudiado.</li> <li>• <u>Animales:</u> Los estudios no han mostrado efectos perjudiciales.</li> </ul>
	<p><b>Drugs.com:</b> Los estudios en animales han mostrado efectos adversos renales durante el período de desarrollo renal, que corresponde específicamente al 2º y 3º trimestres del embarazo humano.</p>	<p><b>Drugs.com:</b> En ratas se ha observado dilatación renal pélvica y tubular durante la maduración.</p>	
	<p><b>Categoría FDA:</b> No asignada</p> <p><b>Categoría TGA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Canagliflozina:</u> C.</li> <li>• <u>Dapagliflozina y empagliflozina:</u> D.</li> </ul>	<p><b>e-LACTANCIA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Dapagliflozina:</u> Riesgo alto para la lactancia.</li> <li>• <u>Canagliflozina y empagliflozina:</u> No hay información.</li> </ul>	

**Fuentes:**

1. Ficha técnica. Acceso desde: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Categoría de la FDA. Acceso desde: <https://www.drugs.com/pregnancy/>
3. Categoría TGA: Clasificación australiana (Therapeutic Goods Administration. Australian Government Department of Health. Prescribing medicines in pregnancy database). Acceso desde: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database#searchname>
4. e-Lactancia: Acceso desde: <http://www.e-lactancia.org/>
5. Drugs.com. Acceso desde: <https://drugs.com/pregnancy>

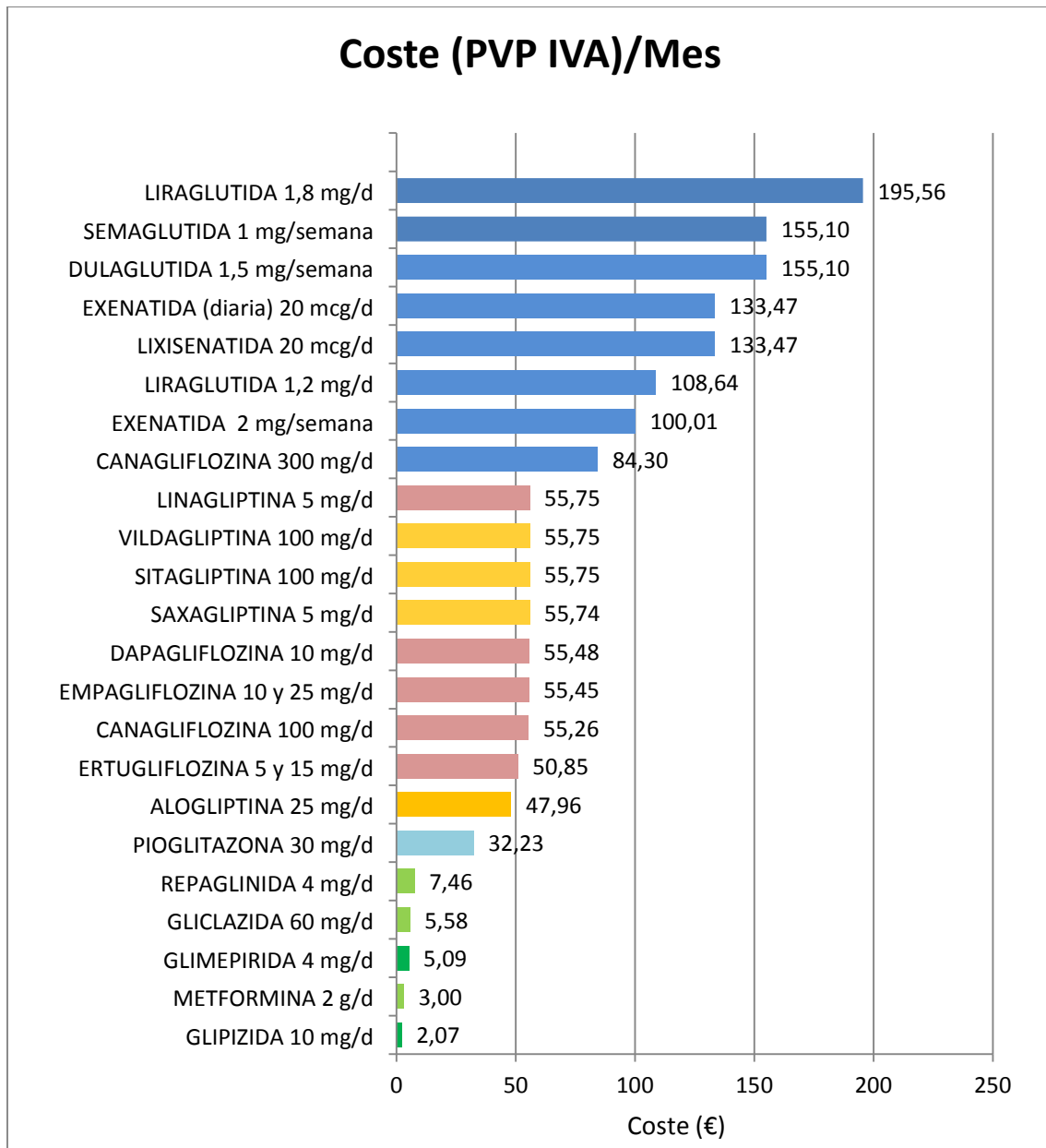
**CATEGORÍAS FDA:** La FDA ha modificado la información sobre el embarazo que aparece en las fichas técnicas. Las categorías de embarazo A, B, C, D y X se están eliminando gradualmente. Para algunos de los medicamentos de esta tabla se mantienen las antiguas categorías, porque sus fichas técnicas todavía no han sido actualizadas en la FDA.

- Categoría B: Los estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo para el feto. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
- Categoría C: Los estudios de reproducción en animales han mostrado efectos adversos en el feto y no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. Pero los posibles beneficios pueden justificar el uso del medicamento en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales.

**CATEGORÍAS TGA:** Clasificación australiana:

- Categoría B3: Medicamentos que se han utilizado por un número limitado de embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos directos o indirectos sobre el feto humano. Los estudios en animales han mostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal, cuya importancia se considera incierta en humanos.
- Categoría C: Fármacos que, debido a sus efectos farmacológicos, han causado o puede sospecharse que causen efectos nocivos en el feto o en el neonato humano sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles.
- Categoría D: Medicamentos que han causado, que son sospechosos de haber causado o que podría esperarse que causen un incremento de la incidencia de malformaciones fetales o daño irreversible. Estos medicamentos también podrían tener efectos farmacológicos adversos.

### Anexo 6. Coste tratamiento al mes de los ADNI



## Anexo 7. Indicaciones financiadas por el Sistema Nacional de Salud en el tratamiento de la DM2 en adultos que requieren visado

Principio activo (dosis y vía de administración)	Indicaciones financiadas con visado
<p><b>Exenatida</b></p> <p><b>Diaria</b> 5-10 µgr (dos veces al día)</p> <p><b>Semanal</b> 2 mg a la semana</p> <p>Vía subcutánea</p>	<p><b>En combinación con:</b></p> <p>Metformina, sulfonilureas o tiazolidindionas</p> <p>Metformina y una sulfonilurea</p> <p>Metformina y una tiazolidindiona</p> <p>Insulina basal con o sin metformina y/o pioglitazona</p> <p>Restringido a pacientes <b>con IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b>, que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales o con la insulina con o sin asociación.</p>
<p><b>Liraglutida</b></p> <p>0,6 -1,8 mg al día</p> <p>Vía subcutánea</p>	<p>Pacientes <b>con IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b>, <b>en combinación con</b> medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.</p>
<p><b>Lixisenatida</b></p> <p>10-20 µgr al día</p> <p>Vía subcutánea</p>	<p>Pacientes <b>con IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b>, <b>en combinación con</b> medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.</p>
<p><b>Semaglutida</b></p> <p>0,25 - 1mg a la semana</p> <p>Vía subcutánea</p>	<p>Pacientes <b>con IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b> y en <b>terapia combinada</b> con otros antidiabéticos (no en monoterapia), incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.</p>
<p><b>Dulaglutida</b></p> <p>0,75-1,5 mg a la semana</p> <p>Vía subcutánea</p>	<p>Pacientes <b>con IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b> y en <b>terapia combinada</b> con otros antidiabéticos (no en monoterapia), incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.</p>
<p><b>Pioglitazona</b></p> <p>15-45 mg una vez al día</p> <p><b>Pioglitazona+Metformina</b></p> <p>15 mg/850 mg dos veces al día</p> <p><b>Pioglitazona+Glimepirida</b></p> <p>30 mg/2-4 mg una vez al día</p> <p>Vía oral</p>	<p><b>En monoterapia (solo presentación de pioglitazona monofármaco)</b></p> <p>Pacientes (especialmente con sobrepeso) con control insuficiente con dieta y ejercicio en los que metformina se considera inadecuada, por intolerancia o contraindicación.</p> <p><b>En doble terapia oral en combinación con:</b></p> <p><b>Metformina</b>, en pacientes (especialmente con sobrepeso) con control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.</p> <p><b>Sulfonilurea</b>, sólo en pacientes que presentan intolerancia o contraindicación a metformina, y en los que no se logra un control glucémico adecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de sulfonilurea en monoterapia.</p> <p><b>Insulina</b> para el tratamiento de pacientes en los que insulina no permite un control glucémico adecuado y no es apropiado el uso de metformina por intolerancia o contraindicaciones.</p> <p><b>En triple terapia oral en combinación con:</b></p> <p>Metformina y una sulfonilurea, en pacientes (especialmente con sobrepeso) con control glucémico inadecuado a pesar de la doble terapia oral.</p>
<p><b>Canagliflozina 300 mg</b> una vez al día</p> <p>Vía oral</p>	<p>Pacientes que con la dosis de 100 mg de canagliflozina no alcanzan el control glucémico.</p>

<p><b>Canagliflozina+Metformina</b> 150 mg/850-1000 mg Dos veces al <b>día</b>. Vía oral</p>	<p>Pacientes que con la dosis de 50mg/850mg ó 50mg/1000mg de canagliflozina/metformina no alcanzan el control glucémico.</p>
<p><b>Empagliflozina+Linagliptina</b> 10-25 mg/5 mg Una vez al <b>día</b>. Vía oral</p>	<p>Pacientes que estén en tratamiento con linagliptina y empagliflozina por separado después de haber comprobado que responden adecuadamente a los dos antidiabéticos sin asociar, es decir, pacientes en los que el tratamiento está estabilizado y es efectivo.</p>
<p><b>Nateglinida</b> 60-180 mg tres veces al <b>día</b>. Vía oral</p>	<p><b>En combinación con</b> metformina en pacientes inadecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.</p>

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;Jan;42 Suppl 1:S1-2.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, octava edición 2017 [Internet]. Bruselas: International Diabetes Federation; 2019. [citado 7 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://idf.org/our-network/regions-members/europe/members/159-spain.html>
3. Gil-Montalbán E, Martín-Ríos MD, Ortiz-Marrón H, Zorrilla-Torras B, Martínez-Cortés M, Esteban-Vasallo MD, et al. Incidencia de diabetes tipo 2 y factores asociados en la población adulta de la Comunidad de Madrid. Cohorte PREDIMERC. *Rev Clínica Esp*. 2015;215(9):495-502.
4. Gandarillas A, Del Pino V, ordoús M, Donoso E, Izquierdo C, Arrieta F, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y riesgo cardiovascular en población adulta de la Comunidad de Madrid: estudio PREDIMERC 2015. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Madrid, 2018. Disponible en: <http://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/20168>
5. Generalitat Valenciana, Dirección General de Asistencia Sanitaria, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Pautas para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. [Valencia]: Generalitat Valenciana, Dirección General de Asistencia Sanitaria, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. [citado 7 de noviembre de 2018]. Disponible en: [http://www.san.gva.es/documents/152919/188718/20180510\\_Pautas+para+el+tratamiento+farmaco+I%C3%B3gico+de+la+diabetes+mellitus+tipo+2.pdf](http://www.san.gva.es/documents/152919/188718/20180510_Pautas+para+el+tratamiento+farmaco+I%C3%B3gico+de+la+diabetes+mellitus+tipo+2.pdf)
6. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;Jan;42 (Suppl.1):S61–S70.
7. Gómez-Huelgas R, Gómez F, Rodríguez L, Formiga F, Puig M, Mediavilla JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clínica Esp*. 2018;218:74-88.
8. Sinclair AJ. Good clinical practice guidelines for care home residents with diabetes: an executive summary. *Diabet Med*. 2011;28:772-7.
9. Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Guía Farmacogerítrica de la Comunidad de Madrid. Capítulo patología metabólica y endocrina. [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Servicio Madrileño de Salud; Consejería de Políticas Sociales y Familia, Agencia Madrileña de Atención Social; 2018. [citado 2 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Gua%20farmacogeriatrica%201/Presentacion%20y%20metodología.pdf>
10. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA, et al. Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: a guidance statement update from the american college of physicians. *Ann Intern Med*. 2018;168:569-76.
11. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42 (Suppl.1):S90-102.
12. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:139.
13. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz J, Menéndez E, Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:34-45.

14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S81–S89.
15. Wilding JPH. Medication use for the treatment of diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018;61:265-72.
16. Gómez-Huelgas R, Gómez F, Carrillo L, Galve E, Casanueva FF, Puig M, et al. Position statement of the SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. *Rev Clin Esp*. 2015;215:505-14.
17. Lakey WC, Barnard K, Batch BC, Chiswell K, Tasneem A, Green JB. Are current clinical trials in diabetes addressing important issues in diabetes care? *Diabetologia*. 2013;56:1226-35.
18. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2342-56.
19. Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and cognition. *Clin Geriatr Med*. 2015;31:101-15.
20. Park M, Reynolds CF. Depression among older adults with diabetes mellitus. *Clin Geriatr Med*. 2015;31:117-37.
21. Yang Y, Hu X, Zhang Q, Zou R. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2016;45:761-7.
22. Karimifar M, Pasha M, Salari A, Zamani A, Salesi M, Motaghi P. Evaluation of bone loss in diabetic postmenopausal women. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2012;17:1033-8. *J Res Med Sci*. 2012;17:1033-8.
23. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:106-14.
24. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañás L. Frailty and sarcopenia - newly emerging and high impact complications of diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31:1465-73.
25. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Publica*. 1997;71(2):127–37.
26. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-156.
27. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged african americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16:601-8.
28. Sinclair A, Abdelhafiz A, Dunning T, Izquierdo M, Rodríguez L, Bourdel-Marchasson I. An international position statement on the management of frailty in diabetes mellitus: summary of recommendations 2017. *Int Position Statement Manag Frailty Diabetes Mellit*. *J Frailty Aging*. 2018;7:10-20.
29. Sinclair A, Abdelhafiz A, Forbes A, Munshi M. Evidence-based diabetes care for older people with type 2 diabetes: a critical review. 2018;399-413.
30. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl 1:S73-85.
31. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-9.
32. 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;352:854-65.

33. 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.
34. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:313-24.
35. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open*. 2014;2:E162-75.
36. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:2668-75.
37. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD002967.
38. Lazarus B, Aozhou W, Shin J, Sang Y, Caleb A, Secora A. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: a community-based cohort study. *JAMA Intern Med*. 2018;178:903-10.
39. FICHA TECNICA METFORMINA SANDOZ 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 14 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71269/FT\\_71269.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71269/FT_71269.html)
40. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012;35:731-7.
41. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita J, Rodríguez L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clínica*. 2013;140:97-144.
42. Schlender L, Martínez YV, Adeniji C, Reeves D, Faller B, Sommerauer C, et al. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*. 2017;17:227.
43. 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;352:837-53.
44. Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napolitano A, Cocclite D, Pirozzi N, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol*. 2016;29:783-9.
45. American Diabetes Association. 11. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl 1:S119-25.
46. Villén N, Troncoso A. Sulfonilureas: ¿superadas por los nuevos fármacos? *FMC*. 2018;25:193-5.
47. A Comparative effectiveness study of major glycemia-lowering medications for treatment of type 2 Diabetes *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado 25 de abril de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01794143>
48. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TWC, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56:973-84.
49. Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA*. 1971;218:1400-10.



50. Pallardo LF. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:17-25.
51. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:938-53.
52. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2013;30:1160-71.
53. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:43-51.
54. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suárez-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.
55. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:329-35.
56. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitão CB, Gross JL. Correction: 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:e1002091.
57. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
58. FICHA TECNICA GLIMEPIRIDA SANDOZ 4 mg COMPRIMIDOS EFG [Internet]. [citado 16 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67058/FT\\_67058.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67058/FT_67058.html)
59. FICHA TECNICA DAONIL 5 mg COMPRIMIDOS [Internet]. [citado 16 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48545/FT\\_48545.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48545/FT_48545.html)
60. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care.* 2007;30:389-94.
61. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis: hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:1291-302.
62. FICHA TECNICA DIAMICRON 60 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA [Internet]. [citado 16 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71738/FT\\_71738.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71738/FT_71738.html)
63. FICHA TECNICA MINODIAB 5 mg COMPRIMIDOS [Internet]. [citado 16 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/51293/FT\\_51293.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/51293/FT_51293.html)
64. Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. *J Diabetes Complications.* 1994;8:201-3.
65. Al-Ozairi E, Sibal L, Home P. Counterpoint: a Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): good for sulfonylureas? *Diabetes Care.* 2007;30:1677-80.
66. Yakaryılmaz FD, Öztürk ZA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J Diabetes.* 2017;8:278-85.
67. Schopman JE, Simon ACR, Hoefnagel SJM, Hoekstra JBL, Scholten RJPM, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:11-22.

68. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich D, Goldenberg R, et al. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S88-103.
69. Dunkley AJ, Fitzpatrick C, Gray LJ, Waheed G, Heller SR, Frier BM, et al. Incidence and severity of hypoglycaemia in type 2 diabetes by treatment regimen: A UK multisite 12-month prospective observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:1585-95.
70. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:467-73.
71. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:333-47.
72. FICHA TECNICA REPAGLINIDA CINFA 2 mg COMPRIMIDOS EFG [Internet]. [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73142/FT\\_73142.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73142/FT_73142.html)
73. FICHA TECNICA STARLIX 60 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01174005/FT\\_01174005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01174005/FT_01174005.html)
74. Kottenberg E, Thielmann M, Kleinbongard P, Frey U, Heine T, Jakob H, et al. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:453-62.
75. Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:950-6.
76. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:147-52.
77. 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.
78. Yehuda AB, Zinger A, Durso S. The older patient with diabetes: a practical approach. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:88-95.
79. Martínez-Castelao A, Górriz J, Sola E, Morillas C, Jover A, Coronel F. About the discrepancies between consensus documents, clinical practice guidelines, and legal regulations in the treatment of type 2 diabetes. *Nefrol*. 2012;32:419-26.
80. Leonard CE, Han X, Brensinger CM, Bilker WB, Cardillo S, Flory JH, et al. Comparative risk of serious hypoglycemia with oral antidiabetic monotherapy: a retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27:9-18.
81. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
82. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de la AEMPS sobre rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®): suspensión de comercialización. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2010 [citado 4 de junio de 2018]. Ref. 2010/12. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NL\\_2010-12\\_rosiglitazona.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NL_2010-12_rosiglitazona.htm).
83. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study

- (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
84. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298:1180-8.
  85. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:887–97.
  86. FICHA TECNICA PIOGLITAZONA NORMON 30 mg COMPRIMIDOS EFG [Internet]. [citado 4 de junio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/75153/FT\\_75153.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/75153/FT_75153.html)
  87. Derosa G, Maffioli P. Thiazolidinediones plus metformin association on body weight in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr*. 2011;91:265-70.
  88. Mesa E, Gómez-Huelgas R, Ampudia-Blasco J. Pioglitazona en el control glucémico, perfil lipídico y riesgo cardiovascular: revisión actualizada sobre sus beneficios y datos emergentes sobre su seguridad. *Av Diabetol*. 2013;29:1-12.
  89. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106-18.
  90. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA*. 2015;314:265-77.
  91. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016;352:i1541.
  92. He S, Tang Y, Zhao G, Yang X, Wang D, Zhang Y. Pioglitazone prescription increases risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Tumor Biol*. 2014;35:2095-102.
  93. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2014;51:91-101.
  94. Turner R, Kwok C, Chen-Turner C, Maduakor C, Singh S, Loke Y. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):258-73.
  95. Ferwana M, Firwana B, Hasan R, Al-Mallah MH, Kim S, Montori VM, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies. *Diabet Med*. 2013;30:1026-32.
  96. Zhu Z, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98:159-63.
  97. Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:266-73.
  98. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Pioglitazona: resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2011 [citado 3 de abril de 2019]. SGMUH (FV), 13/2011. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_13-2011.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_13-2011.pdf).
  99. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*. 2008;31:845-51.

100. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Rosiglitazona y Pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2007 [citado 4 de octubre de 2018]. Ref 2007/05. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NL\\_2007-05\\_rosiglitazona.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NL_2007-05_rosiglitazona.htm).
101. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, Sood A, Josse RG, Bonds DE, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD Bone Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4059-66.
102. Douglas IJ, Evans SJ, Pocock S, Smeeth L. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. *PLoS Med.* 2009;6:e1000154.
103. Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, Canning C, Levin R, Stürmer T. A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2792-8.
104. Lin H-F, Liao K-F, Chang C-M, Lin C-L, Lin C-H, Lai S-W. Use of thiazolidinediones and risk of hip fracture in old people in a case-control study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7712.
105. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, Insogna KL, Conwit R, Furie KL, et al. Pioglitazone and risk for bone fracture: safety data from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:914-22.
106. Zhu Z-N, Jiang Y-F, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone.* 2014;68:115-23.
107. Bazelier MT, de Vries F, Vestergaard P, Herings RMC, Gallagher AM, Leufkens HGM, et al. Risk of fracture with thiazolidinediones: an individual patient data meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2013;4:11.
108. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:32-9.
109. Davies M, D'Aless D, Fradkin J, Kernan W, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-701.
110. Prieto MÁ, Comas JM, Escobar C, Gasull V. Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos no insulínicos. Posicionamiento científico SEMERGEN. *Semerger.* 2014;40:261-73.
111. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J.* 2004;25:10-6.
112. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28:154-63.
113. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *JAMA.* 2003;290:486-94.
114. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson J-L, Feng H, Ge J, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:877-86.
115. FICHA TECNICA GLUCOBAY 50 mg COMPRIMIDOS [Internet]. [citado 25 de abril de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/59419/FT\\_59419.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/59419/FT_59419.html)

116. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
117. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
118. 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.
119. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
120. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42.
121. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:69-79.
122. 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;322:1155-66.
123. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender M, Morrow D, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579-88.
124. Zannad F, Cannon C, Cushman W, Bakris G, Menon V, Pérez A. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385:2067-76.
125. Clifton P. Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? *Clin Ther*. 2014;36:2072-9.
126. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:689-97.
127. Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther*. 2014;32:147-58.
128. Verma S, Goldenberg RM, Bhatt DL, Farkouh ME, Quan A, Teoh H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2017;5:E152-77.
129. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2016;352:i610.
130. Food and Drug Administration (US). FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin [Internet]. Baltimore (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [citado 29 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>.
131. McMurray J, Ponikowski P, Bolli G, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, et al. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):8-17.

132. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:1085-92.
133. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2013;36:1067-73.
134. FICHA TECNICA TRAJENTA 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 23 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11707004/FT\\_11707004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11707004/FT_11707004.html)
135. FICHA TECNICA JANUVIA 25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA [Internet]. 2018 [citado 23 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07383014/FT\\_07383014.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07383014/FT_07383014.pdf)
136. FICHA TÉCNICA VIPIDIA 6,25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA [Internet]. 2018. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113844021/FT\\_113844021.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113844021/FT_113844021.pdf)
137. FICHA TECNICA ONGLYZA 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 23 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09545006/FT\\_09545006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09545006/FT_09545006.html)
138. FICHA TECNICA GALVUS 50 mg COMPRIMIDOS [Internet]. [citado 9 de octubre de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07414005/FT\\_07414005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07414005/FT_07414005.html)
139. Udell J, Bhatt D, Braunwald E, Cavender M, Mosenzon O, Steg P, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2015;38:696-705.
140. Meneilly G, Knip A, Miller D, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A. Diabetes in older Ppeople. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S283-95.
141. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control: A randomized, double-blind, non-Inferiority trial. *Drugs Aging.* 2015;32:469-76.
142. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging.* 2014;31:203-14.
143. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. Use of metformin and vildagliptin for treatment of type 2 diabetes in the elderly. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:811-8.
144. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population  $\geq 75$  years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:55-64.
145. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:906-14.
146. Pratley RE, McCall T, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:2011-9.
147. Scherthaner G, Durán-García S, Hanefeld M, Langslet G, Niskanen L, Östgren CJ, et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:630-8.

148. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenzon O, Cahn A, Kumar KMP, et al. Efficacy and Safety of Saxagliptin in Older Participants in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1145-53.
149. Schernthaner G, Barnett AH, Patel S, Hehnke U, von Eynatten M, Woerle H-J. Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged  $\geq 65$  years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:1078-86.
150. Nauck M, Araki A, Hehnke U, Plat A, Clark D, Khunti K. Risk of hypoglycaemia in people aged  $\geq 65$  years receiving linagliptin: pooled data from 1489 individuals with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2018;72:e13240.
151. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8:405-18.
152. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:7-18.
153. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:7.
154. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:495-509.
155. Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B, Mosenzon O, Scirica BM, Umez-Eronini A, et al. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. *Diabetes Care*. 2014;37:2435-41.
156. Buse JB, Bethel MA, Green JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Aschner P, et al. Pancreatic safety of sitagliptin in the TECOS study. *Diabetes Care*. 2017;40:164-70.
157. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014;370:794-7.
158. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 2014;348:g2366.
159. García M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I, Lertxundi U, Aguirre C. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41:368-70.
160. Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Cause Bullous Pemphigoid in Diabetic Patients: Report of Two Cases. *Diabetes Care*. 2011;34:e133.
161. Kridin K, Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients. *JAMA Dermatol*. 2018;154:1152-8.
162. Abrahami D, Douros A, Yin H, Yu OHY, Renoux C, Bitton A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ*. 2018;360:k872.
163. Food and Drug Administration (US). Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain

- [Internet]. Baltimore (MD): Food and Drug Administration (US); 2018 [citado 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery).
164. Abrahami D, Douros A, Yin H, Yu OH, Faillie J-L, Montastruc F, et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4880.
  165. Labat V, Arnaud M, Miremont-Salamé G, Salvo F, Bégaud B, Pariente A. Risk of Myopathy Associated With DPP-4 Inhibitors in Combination With Statins: A Disproportionality Analysis Using Data From the WHO and French Spontaneous Reporting Databases. *Diabetes Care*. 2017;40:e27-9.
  166. Pfeffer MA, Claggett B, Díaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-57.
  167. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
  168. Supplementary Appendix. Supplement to: Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. 2016;374:311-22.
  169. 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* [Internet]. 2017 [citado 6 de septiembre de 2018];377:1228-39. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1612917>
  170. Marso S, Bain S, Consoli A, Eliaschewitz F, Jodar E, Leiter L, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:834-44.
  171. Gerstein H, M Colhoun H, Dagenais G, Díaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-30.
  172. Bethel M, Patel R, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse J, Mentz R, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;2:105-13.
  173. Jia X, Alam M, Ye Y, Bajaj M, Birnbaum Y. GLP-1 Receptor agonists and cardiovascular disease: a meta-analysis of recent cardiac outcome trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32:65-72.
  174. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1580-91.
  175. FICHA TECNICA Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspension inyectable de liberacion prolongada en pluma precargada [Internet]. [citado 25 de junio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111696003/FT\\_111696003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111696003/FT_111696003.html)
  176. FICHA TECNICA Byetta 10 microgramos SOLUCION INYECTABLE, PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 25 de junio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06362003/FT\\_06362003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06362003/FT_06362003.html)
  177. FICHA TECNICA Lyxumia 10 microgramos solución inyectable [Internet]. [citado 25 de junio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12811001/FT\\_12811001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12811001/FT_12811001.pdf)



178. FICHA TECNICA Trulicity 0,75 mg solución inyectable [Internet]. [citado 20 de junio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114956007/FT\\_114956007.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114956007/FT_114956007.pdf)
179. FICHA TECNICA Victoza 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada [Internet]. [citado 20 de junio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09529002/FT\\_09529002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09529002/FT_09529002.pdf)
180. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-48.
181. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 [citado 6 de septiembre de 2018];375:1834-44. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607141>
182. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, Liu M, Saremi A, Heerspink HJL, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:859-69.
183. Aroda VR, Ahmann B, Cariou F, Chow MJ, Davies E, Jódar E, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes Metab*. 2019;45:409-18.
184. Dungan K, DeSantis A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus [Internet]. UpToDate. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-receptor-agonists-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus>
185. Warren M, Chaykin L, Trachtenbarg D, Nayak G, Wijayasinghe N, Cariou B. Semaglutide as a therapeutic option for elderly patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the SUSTAIN 1-5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2291-7.
186. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dulaglutida (Trulicity®) [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016 [citado 10 de mayo de 2019]. PT-DULAGLUTIDA/V1/03032016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dulaglutida-trulicity.pdf>.
187. European Medicines Agency. Assessment report for GLP-1 based therapies. [Internet]. London: European Medicines Agency; 2013 [citado 23 de mayo de 2018]. Procedure No: EMEA/H/A-5(3)/1369 Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf). 2013.
188. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Trulicity (dulaglutide). [Internet]. London: European Medicines Agency; 2014 [citado 23 de mayo de 2018]. EMA/601943/2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002825/WC500173520.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002825/WC500173520.pdf).
189. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Eperzan (albiglutide). [Internet]. London: European Medicines Agency; 2014 [citado 27 de mayo de 2018]. EMA/79382/2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002735/WC500162587.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002735/WC500162587.pdf).
190. European Medicines Agency. Victoza. [Internet]. London: European Medicines Agency; 2017 [citado 27 de mayo de 2018]. Procedure No. EMEA/H/C/001026/II/0042. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001026/WC500234759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001026/WC500234759.pdf).

191. Food Drugs and Administration. Food and Drug Administration (US). Byetta (exenatide) - Renal Failure [Internet]. Baltimore (MD): Food and Drug Administration (US); 2009 [citado 5 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112165710/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm>.
192. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
193. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.
194. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;380(4):347-357.
195. Supplementary Appendix. Supplement to: Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
196. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 [citado 18 de diciembre de 2018];37:1526-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872285/>
197. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013;166:217-223.e11.
198. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:387-93.
199. Supplement to: Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376:644-57.
200. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306.
201. Supplementary Appendix. Supplement to: Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
202. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
203. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-9.
204. FICHA TECNICA FORXIGA 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 26 de junio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT\\_112795007.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html)
205. FICHA TECNICA JARDIANCE 25mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 26 de junio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930005/FT\\_114930005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930005/FT_114930005.html)
206. FICHA TECNICA INVOKANA 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 20 de junio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113884002/FT\\_113884002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113884002/FT_113884002.pdf)

207. Food and Drug Administration (US). FDA Safety Communication: la FDA refuerza las advertencias relacionadas con el riñón para los medicamentos para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet) y dapagliflozina (Farxiga, Xigduo XR) [Internet]. Baltimore (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [citado 11 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm507413.htm>.
208. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
209. Food and Drug Administration, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (US). Briefing Information for the June 28, 2016 Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) [Internet]. US: Food and Drug Administration; 2016 [citado 2 de enero de 2019]. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404151458/https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm508421.htm>.
210. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:845-54.
211. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina/metformina (Xigduo®) en diabetes mellitus tipo 2. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017 [citado 23 de mayo de 2018]. IPT, 21/2017. V3. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dapagliflozina-metformina-xigduo.pdf>.
212. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®) en diabetes mellitus tipo 2. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017 [citado 3 de abril de 2018]. IPT, 23/2017. V3. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-canagliflozina-invokana.pdf>.
213. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) en diabetes mellitus tipo 2. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017 [citado 3 de abril de 2018]. IPT 16/2017 V3. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-empagliflozina-jardiance>.
214. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:429-42.
215. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. SGLT2 inhibitors and lower limb amputation (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin-containing medicines. [Internet]. London: European Medicines Agency; 2017 [citado 17 de mayo de 2018].EMA/PRAC/637349/2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002672/WC500230719.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002672/WC500230719.pdf).
216. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo-PRAC [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017 [citado 17 de mayo de 2018]. MUH (FV), 1/2017. Disponible en:

- [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH\\_FV\\_01-canagliflozina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf).
217. European Medicines Agency. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. [Internet]. London: European Medicines Agency; 2017 [citado 31 de mayo de 2018]. EMA/118223/2017. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/SGLT2\\_inhibitors\\_Canagliflozin\\_20/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500227101.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227101.pdf).
218. European Medicines Agency. Forxiga [Internet]. London: European Medicines Agency; 2012 [citado 23 de mayo de 2018]. Procedure No. EMEA/H/C/002322. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf). 2012.
219. European Medicines Agency. Jardiance [Internet]. London: European Medicines Agency; 2014 [citado 25 de mayo de 2018]. Procedure No. EMEA/H/C/002677/0000. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002677/WC500168594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf).
220. European Medicines Agency. Canagliflozin [Internet]. London: European Medicines Agency; 2013. [citado 27 de mayo de 2018]. Procedure No. EMEA/H/C/002649/0000. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002649/WC500156457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf).
221. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;3:348-55.
222. Food and Drugs Administration (US). FDA Safety Communication: la FDA revisa el etiquetado de los inhibidores de SGLT2 para la diabetes para incluir advertencias sobre riesgo de cetoacidosis e infecciones graves de las vías urinarias [Internet]. Baltimore (MD): Food and Drug Administration (US); 2015 [citado 5 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/95007/download>.
223. Food and Drugs Administration (US). FDA Safety Communication: La FDA advierte acerca de casos poco frecuentes de una infección grave del área genital con los inhibidores SGLT2 para la diabetes [Internet]. Baltimore (MD): Food and Drug Administration (US); 2018 [citado 25 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-acerca-de-casos-poco-frecuentes-de-una-infeccion-grave-del-area-genital-con-los>.
224. Food and Drug Administration (US). FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density [Internet]. Baltimore (MD): Food and Drug Administration (US); 2015 [citado 17 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>.
225. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [citado 27 de junio de 2019]. MUH (FV), 7/2015. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_07-cetoacidosis-diabetica.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf).
226. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.[Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016 [citado 27 de junio de 2019]. MUH (FV), 2/2016. Disponible

en:[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_02-glifozinas.pdf?x61259](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_02-glifozinas.pdf?x61259).