



RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

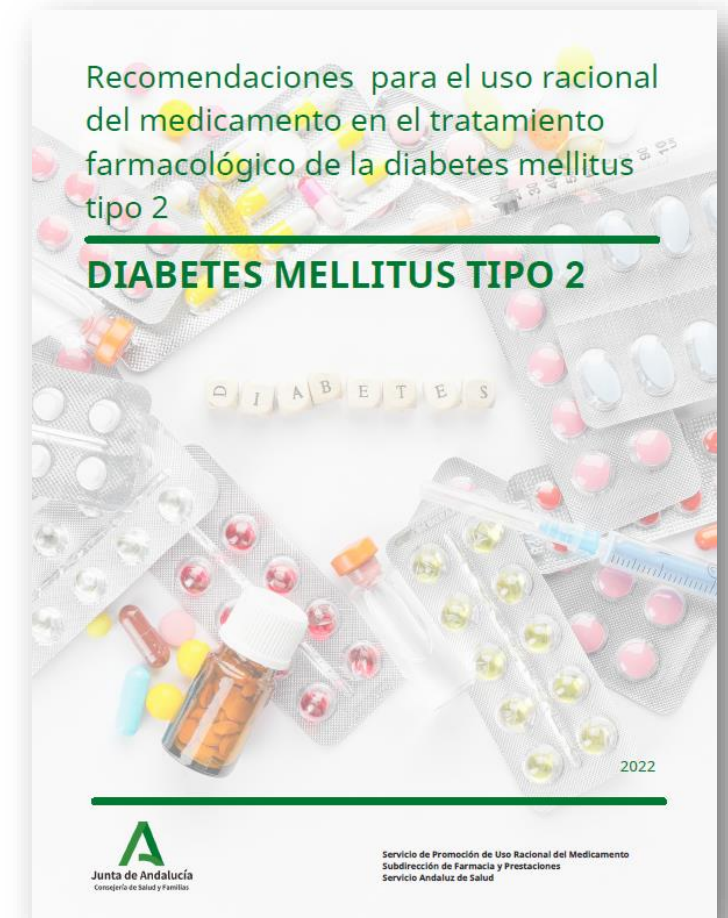
Dr. Rafael Palomares Ortega
FEA de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario “Reina Sofía”. Córdoba

Actualización en selección y manejo de fármacos para el abordaje del tratamiento de la Diabetes tipo 2

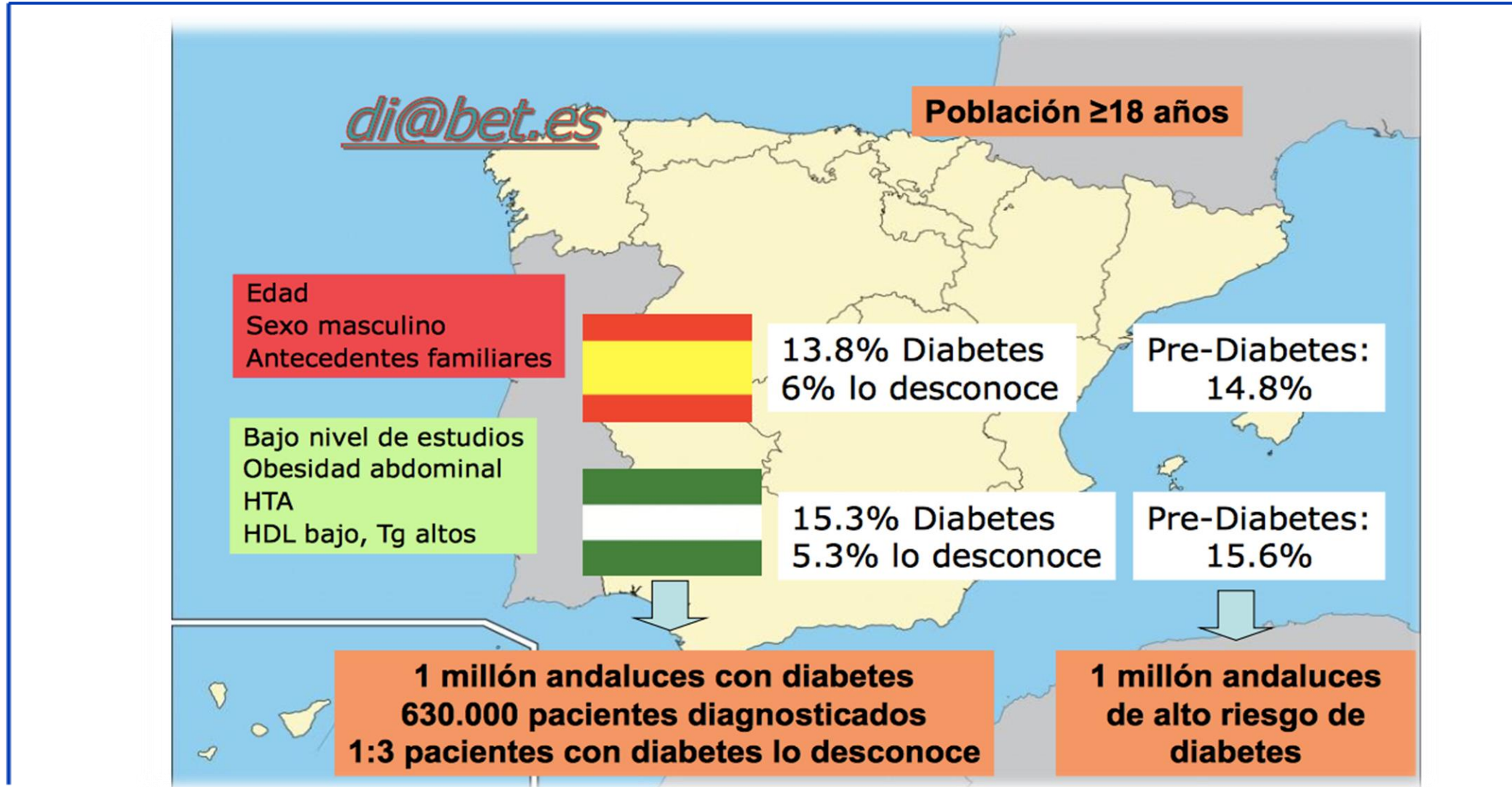
AGENDA: Recomendaciones para la selección de fármacos en DM-2

■ INTRODUCCIÓN

- LO ANTIGUO...
- NUEVAS RECOMENDACIONES...
 - iSGLT-2
 - arGLP-1
 - iDPP-4
 - Insulina
 - Frágil / Desintensificación



INTRODUCCIÓN: “La magnitud del problema...”

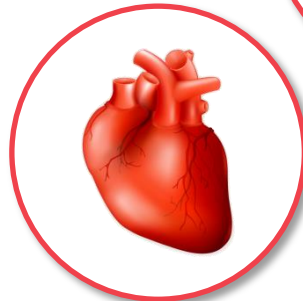


INTRODUCCIÓN: Complicaciones asociadas a la DM-2

Macrovasculares

Microvasculares

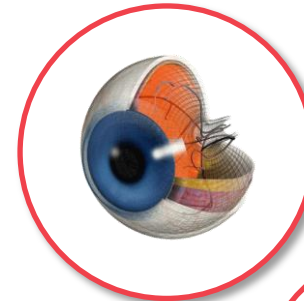
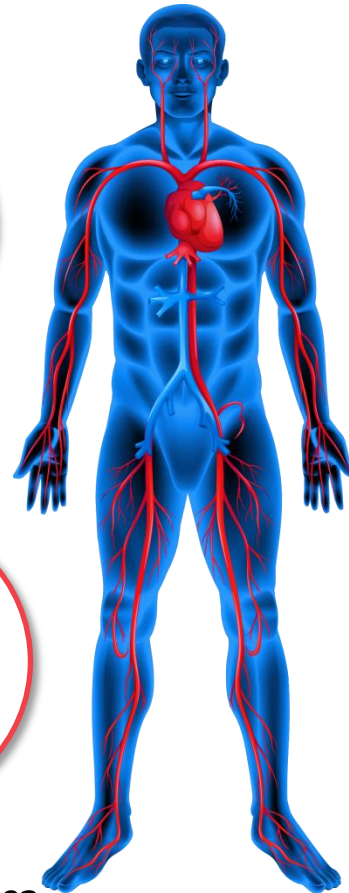
↑ en 2-4 veces el riesgo de ECV



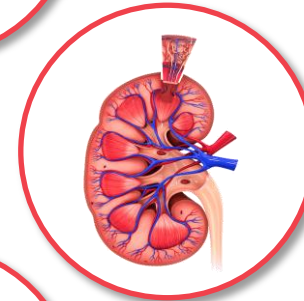
8/10 enfermos mueren por ECV



Primera causa de amputación no traumática



Primera causa de ceguera en adultos



Primera causa de Insuficiencia Renal Terminal



INTRODUCCIÓN: Enfoque MULTIFACTORIAL

**Modificación del
estilo de vida**

(alimentación y ejercicio
para control del peso)

**Control de la
glucemia**


**Reducción de la
TA**

(IECA y ARA)


**Control de la
dislipemia**

(estatinas ± ezetimiba)

Objetivos recomendados por la ADA en adultos con diabetes

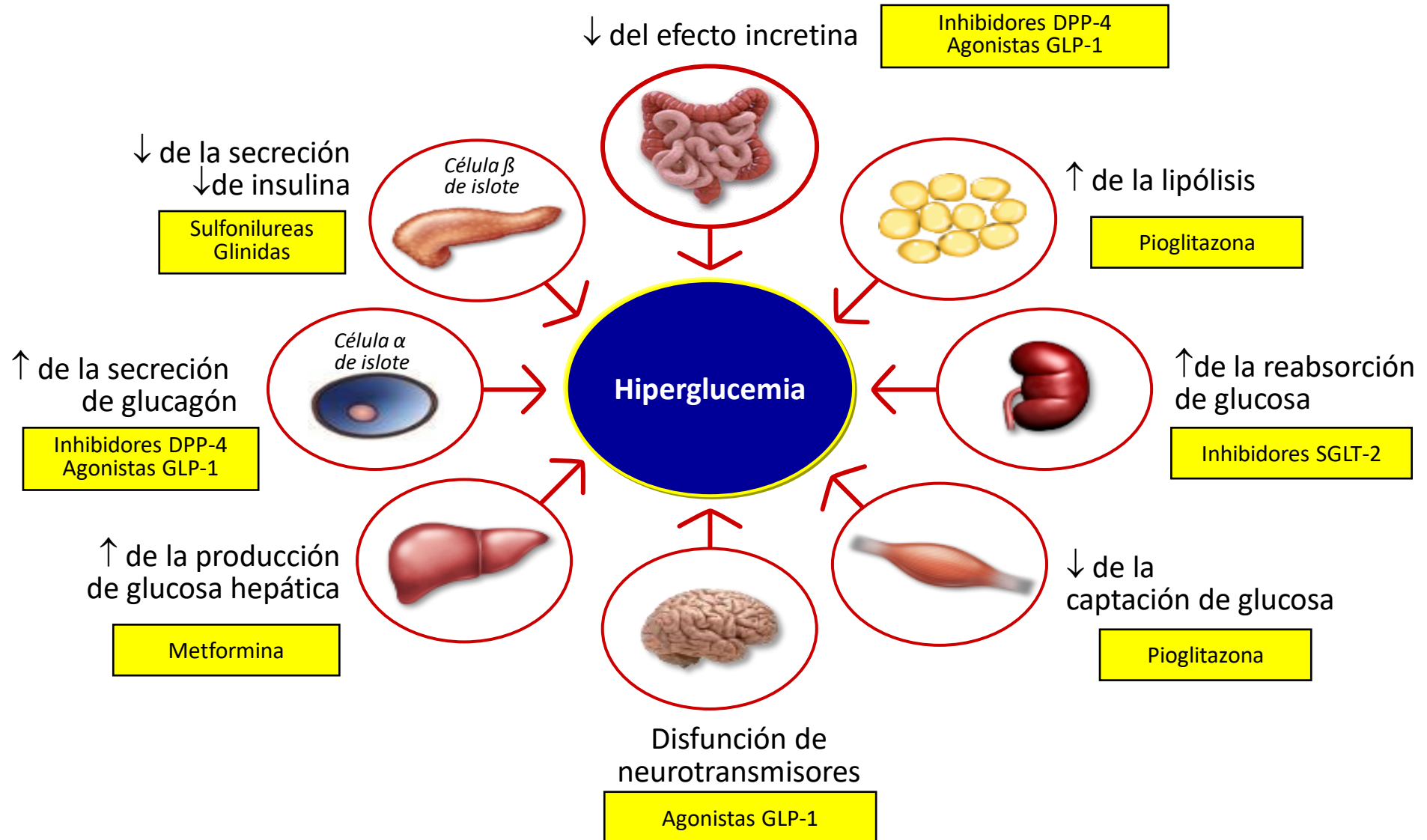
Actividad física
≥ 150 minutos por semana

HbA_{1c}
< 7,0 %

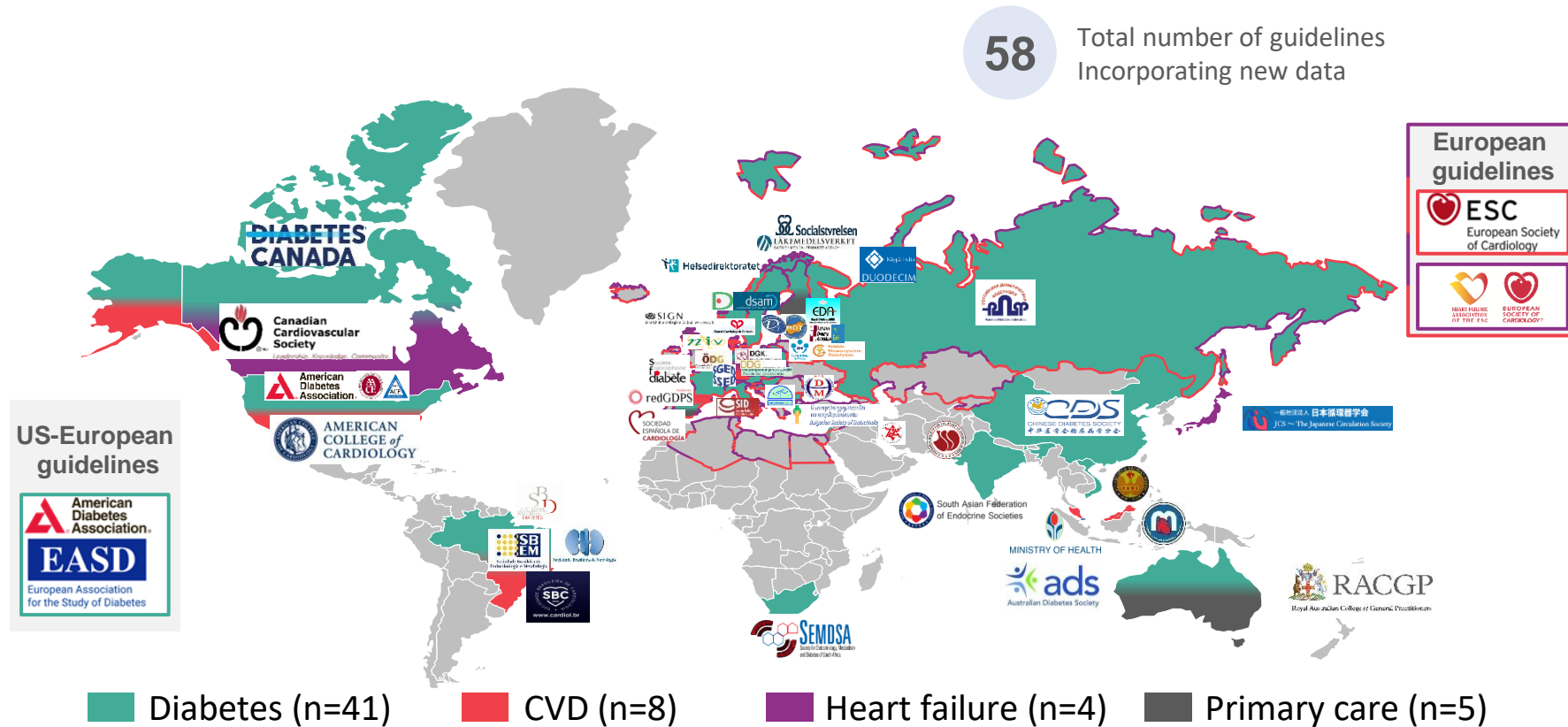
Tensión arterial
< 140/90 mmHg

Triglicéridos < 150 mg/dl
HDL ≥ 35 mg/dl **LDL** < 100 mg/dl

INTRODUCCIÓN: Fármacos para la diabetes

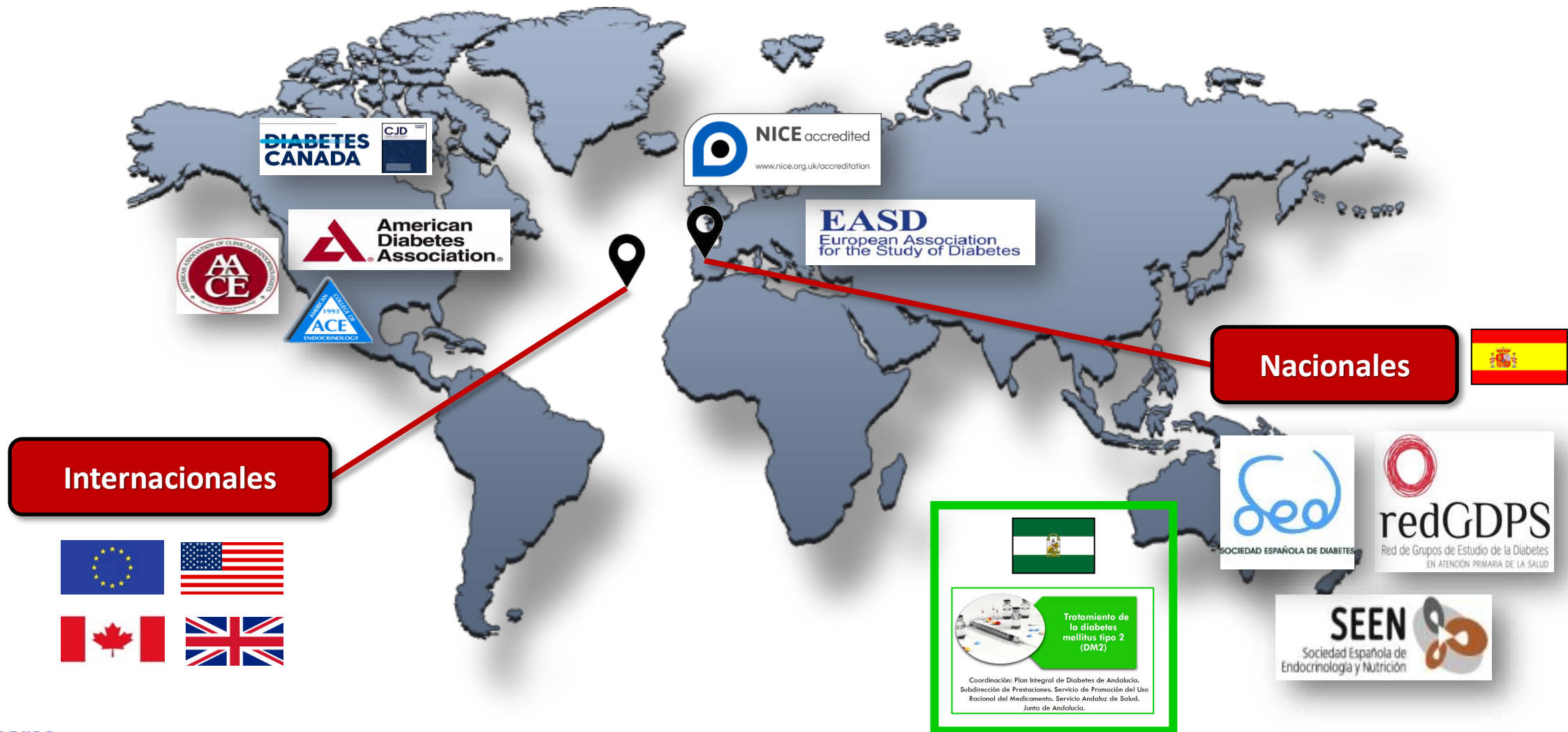


INTRODUCCIÓN: GPC y Consensos en DM tipo 2



Actualización de las GPC en el mundo (2018-2023)

INTRODUCCIÓN: GPC y Consensos en DM tipo 2



AGENDA: Recomendaciones para la selección de fármacos en DM-2

- INTRODUCCIÓN

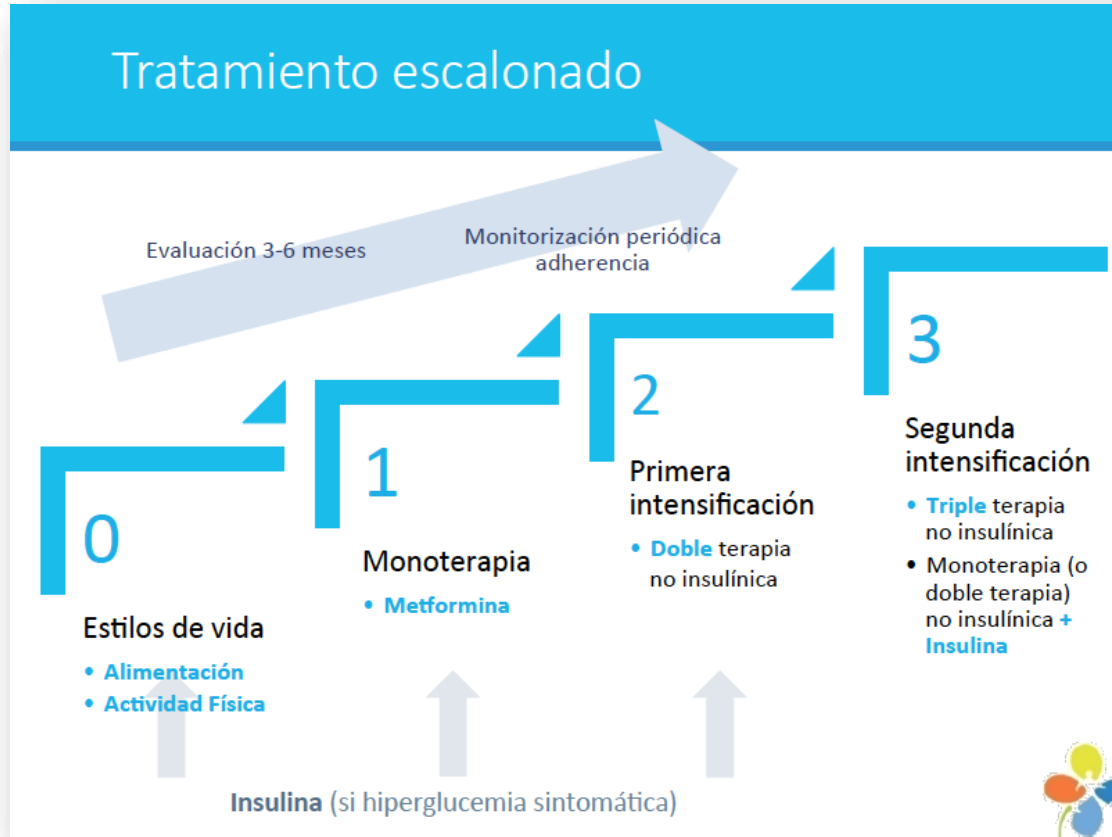
- **LO ANTIGUO...**

- NUEVAS RECOMENDACIONES...

- iSGLT-2
- arGLP-1
- iDPP-4
- Insulina
- Frágil / Desintensificación



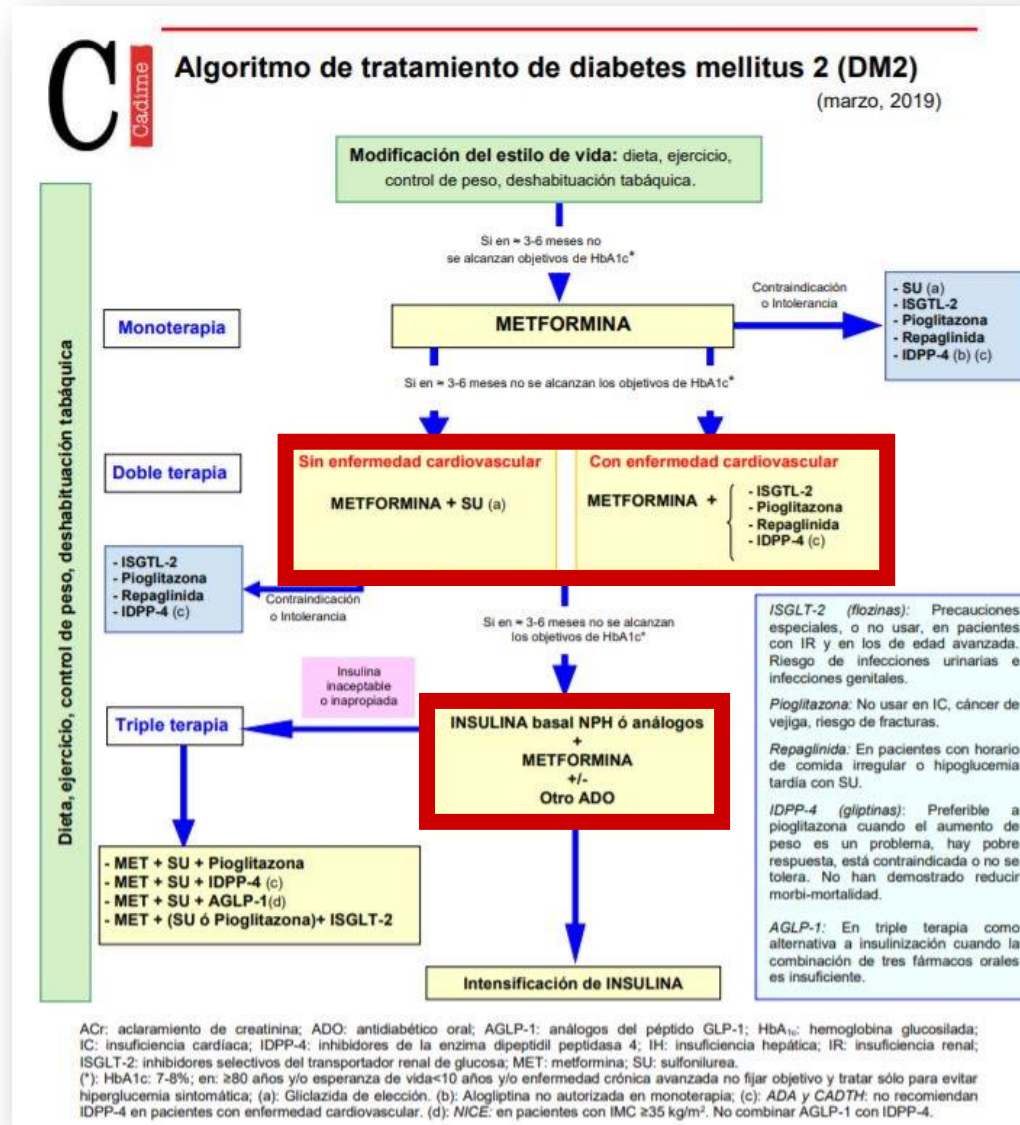
PLAN INTEGRAL DE DIABETES ANDALUCÍA (2017):



ALGORITMO DE TRATAMIENTO CADIME (2019):



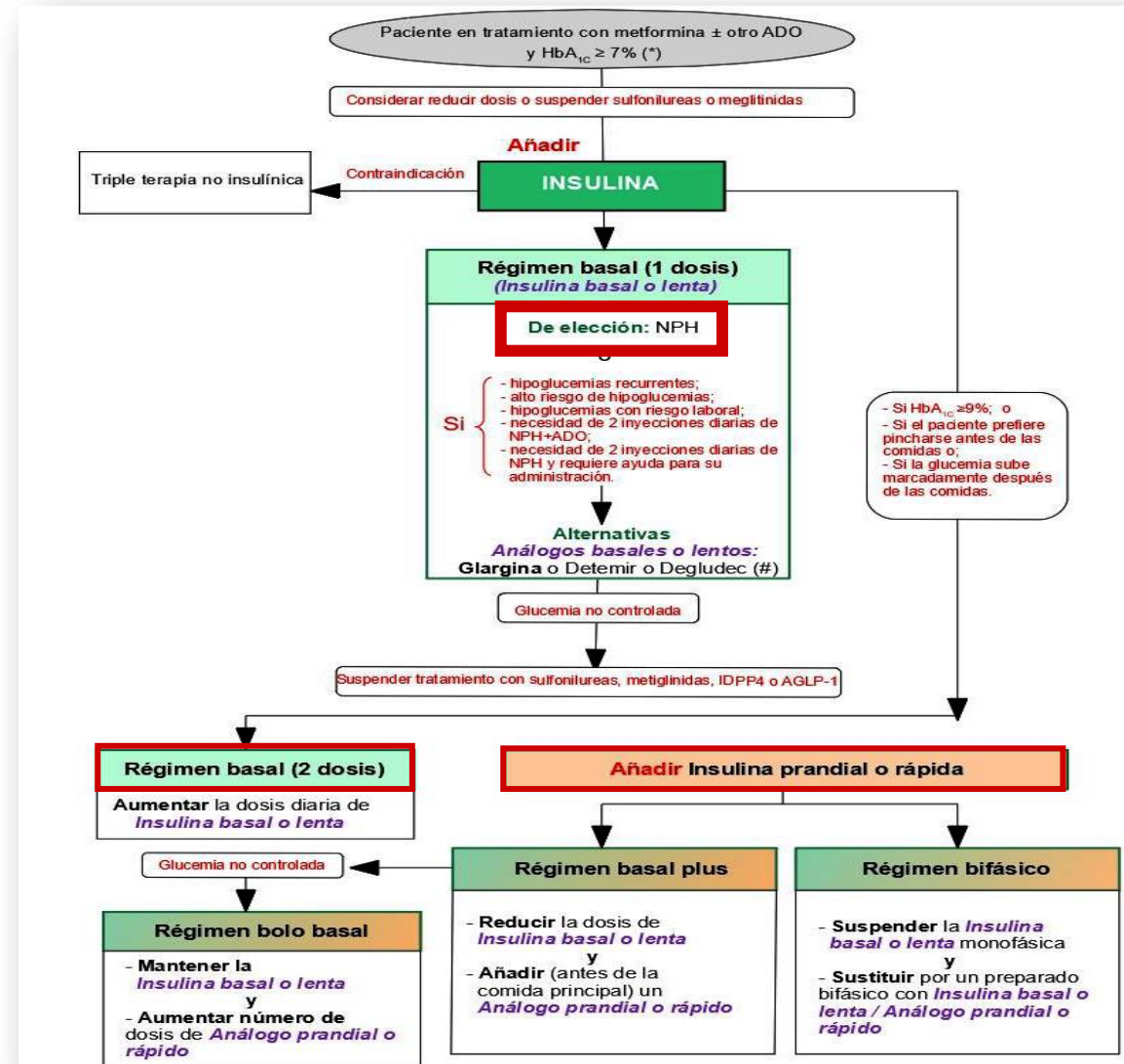
Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos



ALGORITMO DE TRATAMIENTO CADIME (2019):

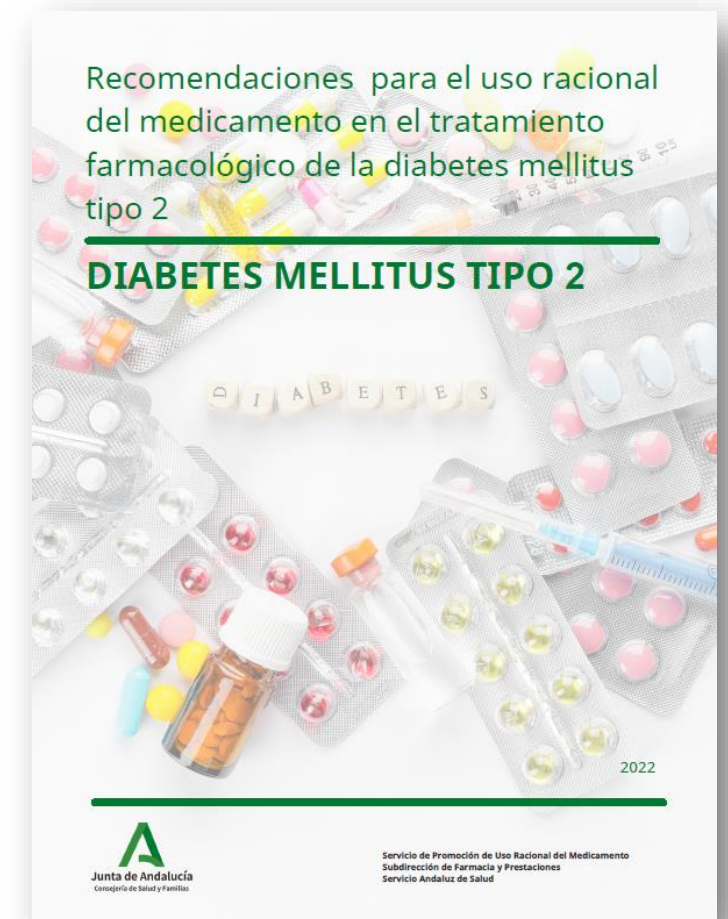


Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos



AGENDA: Recomendaciones para la selección de fármacos en DM-2

- INTRODUCCIÓN
- LO ANTIGUO...
- **NUEVAS RECOMENDACIONES...**
 - iSGLT-2
 - arGLP-1
 - iDPP-4
 - Insulina
 - Frágil / Desintensificación



NUEVAS RECOMENDACIONES (2020):

RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN DIABETES MELLITUS TIPO 2



Grupo de Uso Racional del Medicamento en el tratamiento farmacológico de la Diabetes tipo 2

Subdirección de Prestaciones
Plan Integral de Diabetes

Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud
Servicio Andaluz de Salud



Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Coordinación: Plan Integral de Diabetes de Andalucía. Subdirección de Prestaciones. Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.

AUTORES:

- Nuria Aresté Fosalba. Nefróloga. Sociedad Andaluza de **Nefrología (SAN)**.
- Luis Ávila Lachica. Médico de Familia. Sociedad Andaluza de **Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFyC)**.
- José Luis Bianchi Llaves. Internista. Sociedad Andaluza de **Medicina Interna (SADEMI)**.
- Ana María Cabrerizo Carvajal. Médico de Familia. Sociedad Española de **Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)**.
- José Carlos Fernández García. Endocrinólogo. Sociedad Andaluza de **Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SAEDYN)**.
- Carlos Fernández Oropesa. Farmacéutico de Atención Primaria. Sociedad Andaluza de **Farmacéuticos de Atención Primaria (SAFAP)**.
- José Mancera Romero. Médico de Familia. Sociedad Española de **Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)**.
- Esther Márquez Saavedra. Farmacéutica. Sociedad Andaluza de **Farmacéuticos de Hospitales y Centros Sociosanitarios (SAFH)**.
- Antonio Matas Hoces. Farmacéutico. Coordinador de Centro Andaluz de Información de Medicamentos (**CADIME**).
- **Rafael Palomares Ortega. Endocrinólogo. Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SAEDYN).**
- Alejandro Recio Mayoral. Cardiólogo. Sociedad Andaluza de **Cardiología (SAC)**.

COORDINACIÓN :

- María Asunción Martínez Brocca. Directora del **Plan Integral de Diabetes de Andalucía**.
- María José Piña Vera. Jefa del Servicio de Promoción del **Uso Racional del Medicamento**.



Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Coordinación: Plan Integral de Diabetes de Andalucía. Subdirección de Prestaciones. Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.

CONSENSO DE TRATAMIENTO Junta de Andalucía (2020):



Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Coordinación: Plan Integral de Diabetes de Andalucía.
Subdirección de Prestaciones. Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Servicio Andaluz de Salud.
Junta de Andalucía.



Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Coordinación: Plan Integral de Diabetes de Andalucía.
Subdirección de Prestaciones. Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Servicio Andaluz de Salud.
Junta de Andalucía.

Segunda o tercera intensificación en el tratamiento de la DM2

iSGLT2

Criterios clínicos para SELECCIONAR un iSGLT2

- ECVA (particularmente con IMC <30 kg/m²).
- Alto o muy alto riesgo CV (particularmente con IMC <30 kg/m², hipertensión arterial y pacientes no frágiles).
- IC (particularmente con fracción de eyección FE $<0,40$).
- Enfermedad renal diabética (ERD) (deterioro del filtrado glomerular o cociente albúmina/creatinina >300 mg/g).

Criterios clínicos para NO SELECCIONAR un iSGLT2

- Pacientes frágiles.
- Antecedentes de infecciones genitourinarias de repetición.
- Úlceras en los pies, amputaciones previas o alto riesgo de amputación.
- Riesgo de cetoacidosis diabética (DM1, ingesta restringida de alimentos o deshidratación, dieta baja en carbohidratos, reducción o suspensión súbita de insulina exógena, insuficiencia renal aguda, abuso de alcohol, perioperatorio o cirugía).
- Situaciones que cursan con hipovolemia.

Criterios clínicos para SELECCIONAR un iSGLT2 frente a otro

- IC: dapagliflozina, empagliflozina.
- ERD: canagliflozina, dapagliflozina.
- ECVA establecida: empagliflozina, canagliflozina.

Plagado

Diseño: CADIME (EASP)

arGLP1

Criterios clínicos para SELECCIONAR un arGLP1 (*)

- ECVA (particularmente con IMC ≥ 30 kg/m²).
- Alto o muy alto riesgo de ECVA.
- ERD (particularmente si IMC ≥ 30 kg/m² y tasa de filtrado glomerular estimado $<45-50$ ml/min/1,73m²).
- Doble/triple terapia oral y HbA1c fuera de objetivo:
 - Alternativa a insulina basal si HbA1c $<9-10\%$ y sin evidencia de catabolismo.
 - Cuando la obesidad supone un factor agravante de otras patologías.
- En tratamiento con insulina basal y HbA1c fuera de objetivo a pesar de adecuada titulación de la dosis.

(*) suspender iDPP4 siempre que se inicie terapia con arGLP1.

Criterios clínicos para NO SELECCIONAR/MANTENER arGLP1

- Pacientes frágiles.
- IMC <30 kg/m².
- Gastroparosia o reflujo gastroesofágico grave.
- Antecedentes o sospecha de pancreatitis aguda.
- Mala respuesta metabólica al tratamiento (reducción $<1\%$ de HbA1c y pérdida de peso $<3\%$ del peso inicial a los 6 meses del inicio de tratamiento).

Criterios clínicos para SELECCIONAR un arGLP1 frente a otro

- En prevención primaria (alto o muy alto riesgo CV): dulaglutida.
- En prevención secundaria (ECVA establecida): semaglutida y liraglutida.
- Para la pérdida de peso: semaglutida $>$ liraglutida $>$ dulaglutida $>$ oxenatida $>$ lixisenatida.

iDPP4

Criterios clínicos para SELECCIONAR/MANTENER el tratamiento con iDPP4

- Pacientes SIN riesgo CV elevado y con riesgo de hipoglucemia.
- Pacientes con criterios de fragilidad en tratamiento con metformina o con contraindicación a la misma.
- Valorar retirada del tratamiento con iDPP4 en pacientes que pasan a insulinización intensiva.

Criterios clínicos para NO SELECCIONAR un iDPP4

- ECVA o alto riesgo CV.
- IC.
- IMC >30 kg/m², no frágiles y sin enfermedad renal crónica.
- Antecedentes de pancreatitis.
- Diabetes de larga evolución y sospecha de insulinopenia.

Criterios clínicos para SELECCIONAR un iDPP4 frente a otro

- Por su perfil de seguridad, se recomienda la selección preferente de sitagliptina y linagliptina.

INSULINIZACIÓN

¿Cuál es la insulina basal recomendada para la INSULINIZACIÓN DE INICIO?

- Se recomienda utilizar de forma preferente insulina glargina (U100 o U300).
- Los análogos de insulina basal (insulina glargina U100, insulina datamir, insulina glargina U300, insulina dagludoc, insulina dagludoc U200) se asocian a menor riesgo de hipoglucemia que la insulina NPH, logrando similar control glucémico y mayor duración de acción.
- La insulina dagludoc se recomienda en pacientes ya tratados previamente con insulina basal, en los cuales no se haya conseguido un control metabólico adecuado por hipoglucemias de repetición (condiciones actuales de financiación dentro del Sistema Nacional de Salud).
- Tras inicio de insulinización basal, se valorará suspender o reducir la dosis de fármacos secretagogos.

Criterios clínicos para la SELECCIÓN DEL PACIENTE candidato a arGLP1 frente a insulinización basal

- Se recomienda utilizar prioritariamente un arGLP1 (*), excepto en las siguientes situaciones, en las que la insulina es de elección:
 - HbA1c $>9-10\%$, especialmente cuando exista importante sintomatología secundaria a la hiperglucemia o catabolismo.
 - Sospecha de DM1 o insulinopenia.
 - Ausencia de obesidad.
 - Contraindicación para el uso de arGLP1.

(*) suspender iDPP4 siempre que se inicie terapia con arGLP1.

CONSENSO DE TRATAMIENTO Junta de Andalucía (2020):




Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Coordinación: Plan Integral de Diabetes de Andalucía. Subdirección de Prestaciones. Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.

Manejo terapéutico en el PACIENTE FRÁGIL CON DM2

- Se recomienda la utilización de escalas validadas para evaluar la fragilidad.
- Los objetivos de control glucémico deben ser individualizados para mejorar la calidad de vida, preservar la funcionalidad y evitar los efectos adversos, en especial las hipoglucemias.
- Los objetivos de HbA1c se situarán entre 7,6%-8,5% en función de la presencia de alteraciones cognitivas.
- En pacientes con esperanza de vida limitada no se recomiendan objetivos de control glucémico, siendo prioritario el confort del paciente y evitar sintomatología acompañante secundaria a hipo/hiperglucemia.
- Se deben evitar siempre las hipoglucemias, utilizando fármacos antidiabéticos con bajo riesgo de producirlos.
- La sarcopenia es un factor muy importante en el paciente anciano, por lo que es recomendable evitar aquellos medicamentos que produzcan pérdida de peso (en especial en paciente sin obesidad).
- En la prevención de la morbi-mortalidad en el paciente anciano frágil, el adecuado control de la presión arterial ha demostrado más beneficio que el control de la glucemia.
- En relación al tratamiento farmacológico:
 - Utilizar fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia.
 - Por su seguridad y efecto sobre el peso, los IDPP4 son los fármacos preferidos para asociar a metformina si no existe contraindicación.
 - Evitar a toda costa el sobratratamiento.
 - Se recomienda deprescribir todo lo posible y simplificar al máximo los regímenes de tratamiento para reducir el riesgo de hipoglucemia y polifarmacia. Se recomienda utilizar tratamientos con combinaciones en la misma forma farmacéutica.
 - Replantear todo el tratamiento, aunque la HbA1c esté en rango, en caso de hipoglucemia grave o hiperglucemia sintomática.
 - Valorar periódicamente la función renal para ajustar los tratamientos.
 - En caso de precisar insulina, simplificar al máximo la pauta de administración.

EVITAR en el paciente frágil:

- Fármacos con potencial de producir hipoglucemias.
- Medicamentos que produzcan pérdida de peso (en especial en pacientes sin obesidad).
- Pautas complejas terapéuticas o de insulinización.
- Dietas restrictivas y con escasa ingesta proteica.

BIBLIOGRAFÍA

- Recomendaciones para la selección del tratamiento farmacológico en diabetes mellitus tipo 2

ABREVIATURAS

arGLP1: análogos de receptores del péptido similar a glucagón; CV: cardiovascular; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERD: enfermedad renal diabética; FE: Fracción de eyección; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca; IDPP4: inhibidores del enzima dipeptidilpeptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; ISGLT2: inhibidores del cotransportador renal sodio-glucosa tipo 2.

Objetivos de glucemia en DM2

Objetivo de HbA1c	Índice de fragilidad (*)	Características del paciente con DM2
≤6,5%	-	Sano (sin ECV, ICC ni ERD); evolución corta; expectativa de vida mayor; tratamiento con modificación de estilos de vida o metformina
≤7%	1 a 3	Sano; independencia funcional, p. ej. crónico con estado funcional y cognitivo íntactos
≤8%	4 a 5	Dependiente funcional (complejidad intermedia), p. ej. pluripatológico o con limitación de actividades de vida diaria o deterioro cognitivo leve
≤8,5%	6 a 8	Frágil con/sin demencia (muy complejo), p. ej. larga evolución o limitación de actividades de vida diaria, dependencia o deterioro cognitivo de moderado a grave.
Ninguno	9	Expectativa de vida limitada/terminal. No se recomienda establecer objetivo de HbA1c. Evitar hiperglucemia sintomática e hipoglucemias

(*) Valores de **Frailty Clinical Scale**, aunque pueda utilizarse cualquier otra escala validada.

Propuesta de abordaje de la diabetes DM2

Modificación de hábitos de vida (dieta saludable; actividad física; peso adecuado; no consumo de tóxicos; descanso; gestión del estrés)

HbA1c <1,5% sobre el objetivo (*) | HbA1c ≥1,5% sobre el objetivo | Hiperglucemia sintomática, pérdida de peso o cetosis

Si el paciente no alcanza objetivo en 3 meses, iniciar/aumentar metformina (**)

Comenzar inmediatamente con metformina | Iniciar tratamiento con insulina con/sin metformina

Añadir un 2º fármaco (***)

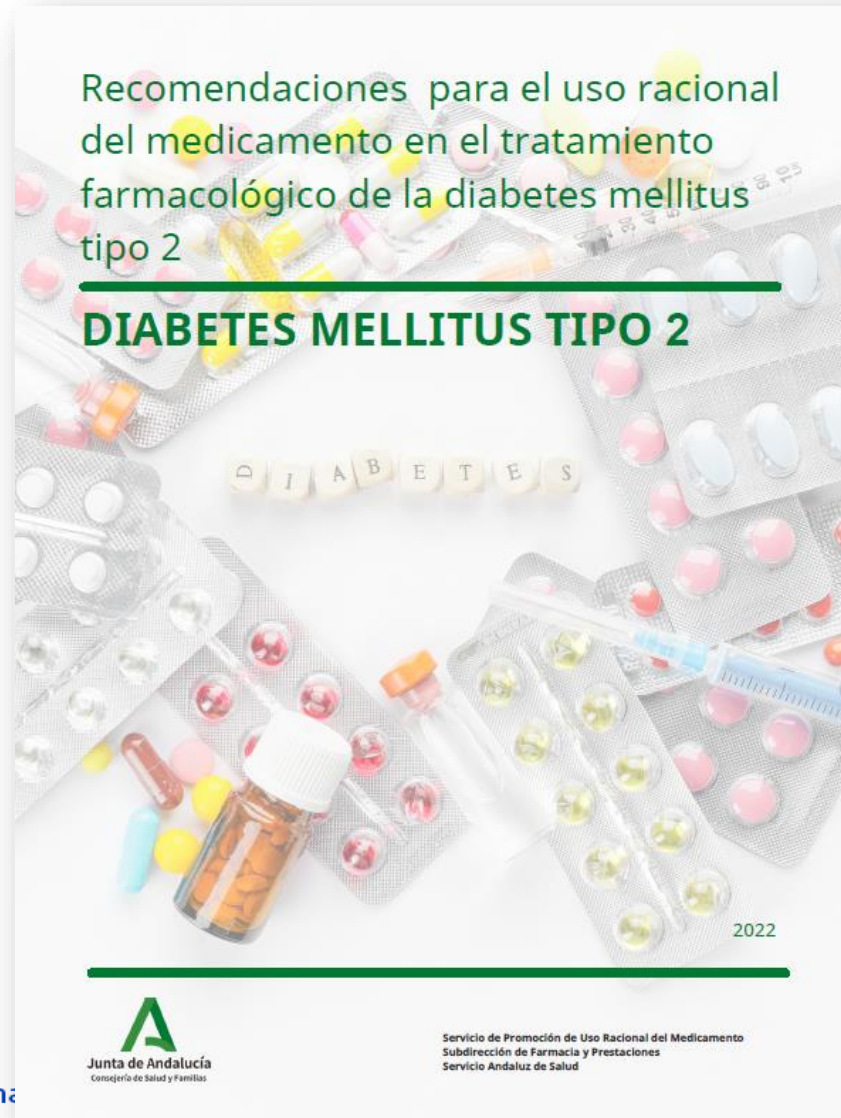
Individualizar según características del paciente y del fármaco

Perfil de seguridad	ISGLT2: infecciones genitales; ITU; gangrena de Fournier; amputaciones; fracturas arGLP1: pancreatitis; cálculos biliares; cáncer de páncreas? cáncer de tiroides? IDPP4: artralgias; pancreatitis; cáncer de páncreas?
Evitar hipoglucemias	Mayor riesgo con: insulina; meglitínidas; sulfonilureas (ajustada es la de menor riesgo)
Conveniencia	Adaptar objetivos a las características del paciente Administración única diaria: glitazona; pioglitazona; ISGLT2; metformina o IDPP4 (salvo vilodagliptina) Administración subcutánea semanal: dulaglutida, semaglutida y exenatida LAR
Prevención de complicaciones en personas de riesgo	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida: evidencia de beneficio en canagliflozina; empagliflozina; dulaglutida; liraglutida y semaglutida Enfermedad renal diabética: canagliflozina, dapagliflozina Insuficiencia cardíaca congestiva: dapagliflozina, empagliflozina
Pérdida de peso	arGLP1 > ISGLT2 > metformina > IDPP4 (neutra)
Coste	Menor coste: sulfonilureas (ajustada); meglitínidas; metformina, pioglitazona e insulinas humanas Condiciones de financiación y vida: arGLP1

arGLP1: agonistas del receptor de GLP-1; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.
(*) Valor objetivo HbA1c. Consultar cuadro Objetivos de glucemia en DM2.
(**) Considerar iniciar metformina desde el diagnóstico en función de las características y circunstancias del paciente.
(***) La combinación de dos fármacos (terapia dual) al inicio de la enfermedad debería considerarse en pacientes con niveles de HbA1c > 9-10%. En caso de hiperglucemia sintomática o sospecha de insulinopenia, es recomendable que uno de los dos fármacos sea insulina basal.

Logos: SOCIEDAD ANDALUZA DE ENDOCRINOLOGÍA, SadenID, saedyn, SAFAP, softh, SEMERGEN AP

RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE FÁRMACOS:

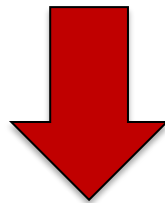


ÍNDICE	1. INTRODUCCIÓN	4
	2. OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO EN LA DM2	4
	3. ESTILO DE VIDA Y DM2	5
	4. DM2 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	6
	5. MANEJO TERAPÉUTICO DE LA DM2	6
	6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DM2	9
	6.1 MONOTERAPIA CON METFORMINA	9
	6.2 DOBLE TERAPIA	9
	6.3 TRIPLE TERAPIA	11
	7. INSULINIZACIÓN	12
	8. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE FÁRMACOS EN SEGUNDO O TERCER ESCALÓN EN LA DM2	14
	8.1 ANTIDIABÉTICOS ISGLT-2	14
	8.2 ANTIDIABÉTICOS ARGLP-1	15
	8.3 ANTIDIABÉTICOS IDPP-4	15
9. PACIENTE FRÁGIL CON DM2	18	
10. DESINTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO	19	
10.1 ETAPAS EN LA DESINTENSIFICACIÓN	19	
10.1.1 Identificar los pacientes que se pueden beneficiar.	19	
10.1.2 Cómo desintensificar.	20	
10.1.3 Decisiones compartidas	22	
11. BIBLIOGRAFÍA	23	
12. ANEXOS	25	



JUSTIFICACIÓN:

- ✓ **Necesidad de actualización** de las recomendaciones.
- ✓ **Reducir la variabilidad** en la práctica clínica.
- ✓ Enfoque **multidisciplinar**.
- ✓ Orientado a la **eficiencia**.



Protocolo de Tratamiento Farmacológico en DM tipo 2



METODOLOGÍA:

PREGUNTAS CLAVE (Terapias No Insulínicas):

- ✓ ¿Cuáles son los **criterios clínicos** para la **selección/NO selección** de?:
 - **iSGLT-2**
 - **arGLP-1**
 - **iDPP-4**

- ✓ ¿Existen **criterios clínicos/eficiencia** para la **selección** de un...
 - **iSGLT-2**
 - **arGLP-1**
 - **iDPP-4 frente a otro?**



METODOLOGÍA:

PREGUNTAS CLAVE (Insulinas):

- ✓ ¿Cuál es la **insulina basal** recomendada para el inicio?
- ✓ ¿Cuáles son los **criterios clínicos** para la utilización de los diferentes **análogos de insulina basal**?
- ✓ ¿Cuáles son los **criterios clínicos** para la selección de **arGLP-1** frente a **insulinización basal**?

PREGUNTAS CLAVE (Otras situaciones):

- ✓ ¿Cuáles son las recomendaciones de **tratamiento farmacológico** en el **paciente frágil**?



RECOMENDACIONES GENERALES:

ABORDAJE INTEGRAL:

CONTROL GLUCÉMICO: Individualizar; minimizar el riesgo de hipoglucemias

PRESIÓN ARTERIAL: <140/90 mmHg

LIPIDOS: Calcular el RCV, tratar si es preciso

MEDICAMENTOS QUE ↓ ECV: IECA/ARAII, estatinas, arGLP-1, iSGLT-2

EJERCICIO Y DIETA SALUDABLE: Ejercicio aeróbico y de resistencia

CONSUMO DE TÓXICOS: Tabaco, alcohol, drogas de abuso, uso inadecuado de medicamentos

AUTOCUIDADOS: Personalizar los objetivos, gestión del estrés, problemas r



RECOMENDACIONES GENERALES:

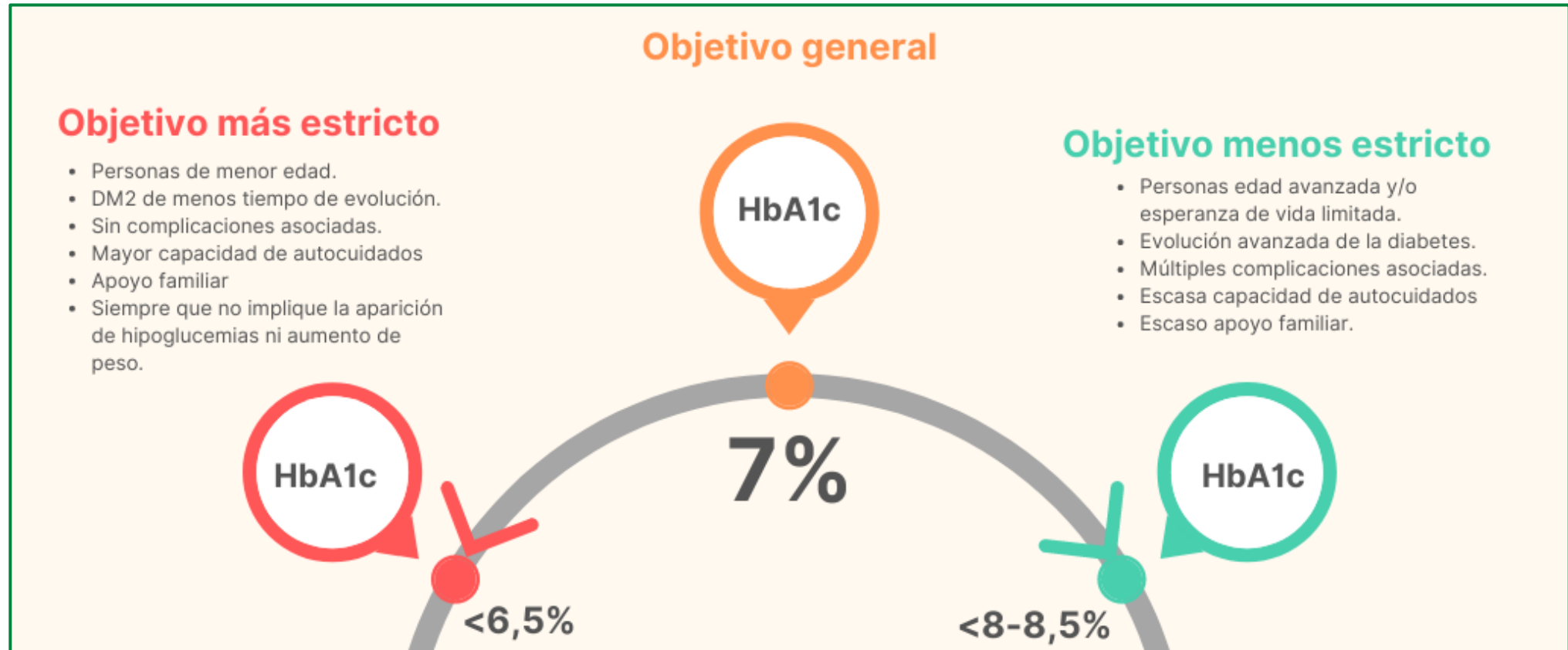
IMPACTO SOBRE LA HbA_{1c} DE LAS INTERVENCIONES SOBRE LA DM-2:

INTERVENCIÓN	IMPACTO SOBRE LA HbA _{1c}
Hábitos dietéticos saludables	↓ 1-2%
Actividad física	↓ 0.5-0.7%
Metformina	↓ 1-1.5%
Sulfonilureas (gliclazida)	↓ 1-1.5%
Repaglinida	↓ 1-1.5%
arGLP-1	↓ 1-1.5%
Pioglitazona	↓ 1%
iSGLT-2	↓ 0.5-0.8%
iDPP-4	↓ 0.5-0.7%



RECOMENDACIONES GENERALES:

OBJETIVO INDIVIDUALIZADO DE HbA_{1c}:

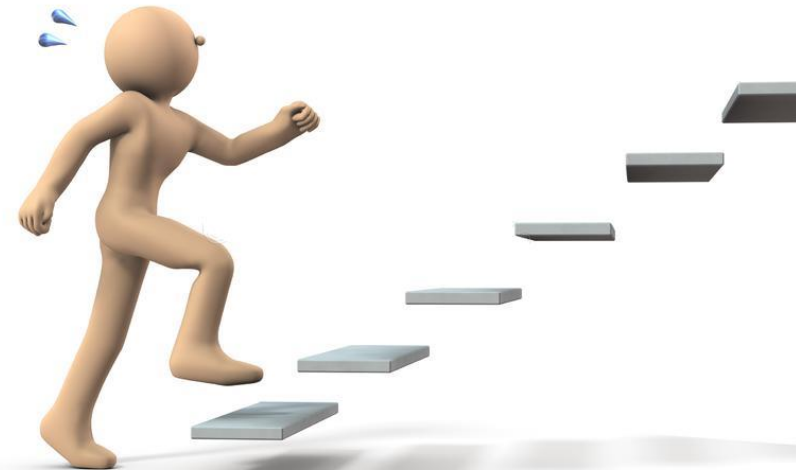


RECOMENDACIONES GENERALES:

INTENSIFICACIÓN DE TRATAMIENTO:

Cuando **no se consigan los objetivos de control**, antes de intensificar el tratamiento, es necesario **revisar los siguientes aspectos**:

- **Controlar la adherencia.**
- **Revisar si el objetivo de HbA_{1c} es el más apropiado** para el paciente.
- **Reforzar medidas higiénico-dietéticas**, incluyendo dieta y ejercicio físico.



RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE FÁRMACOS:

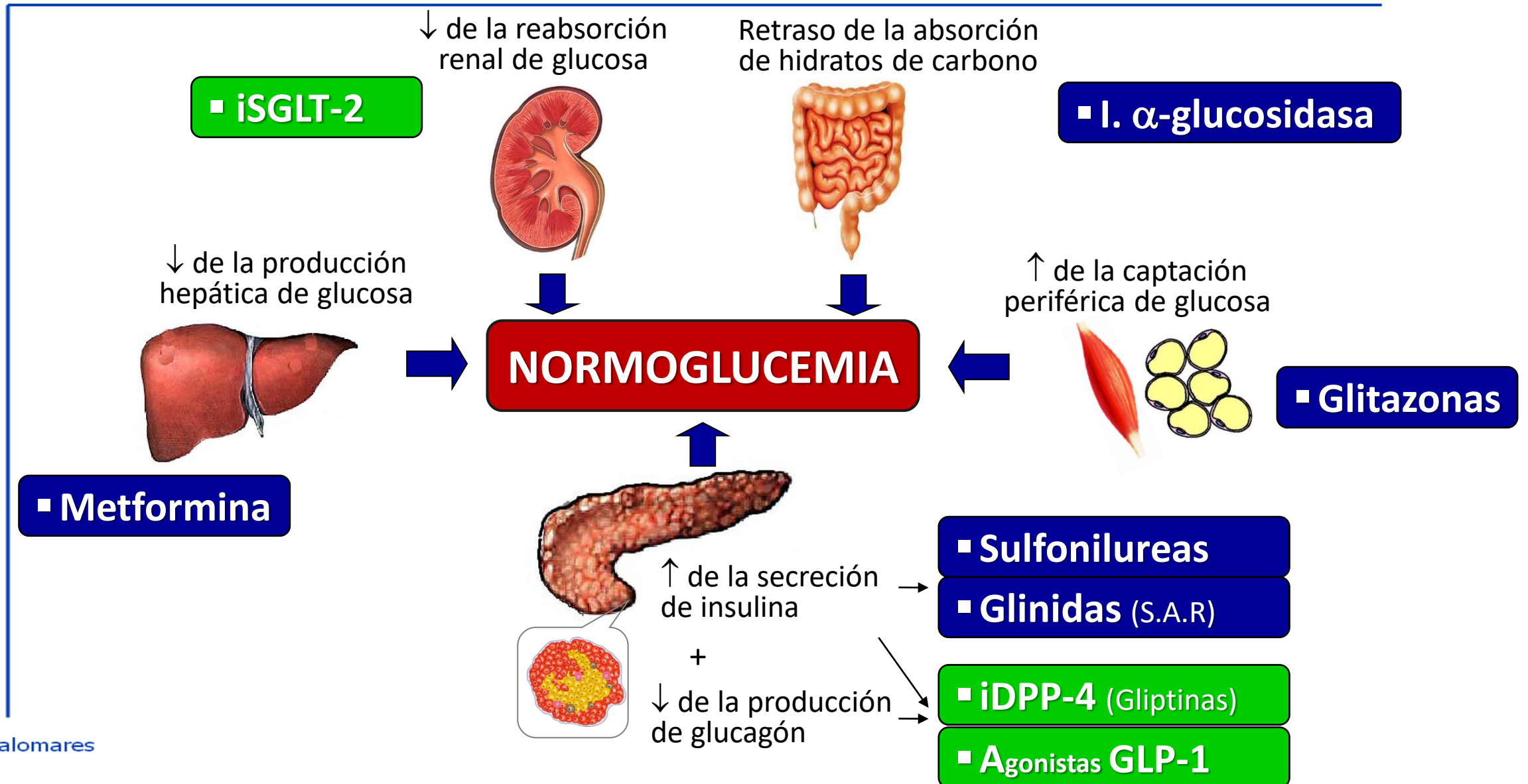
TOMA DE DECISIONES:

La toma de decisiones clínicas **individualizadas** respecto a la prescripción de un fármaco concreto de una misma familia **debe basarse en:**

- Los **meta-análisis y las publicaciones** originales de los ensayos.
- La consideración de los **factores personales y preferencias** de los pacientes.
- Las **indicaciones** reflejadas en las respectivas **fichas técnicas**.
- El **coste** asociado.

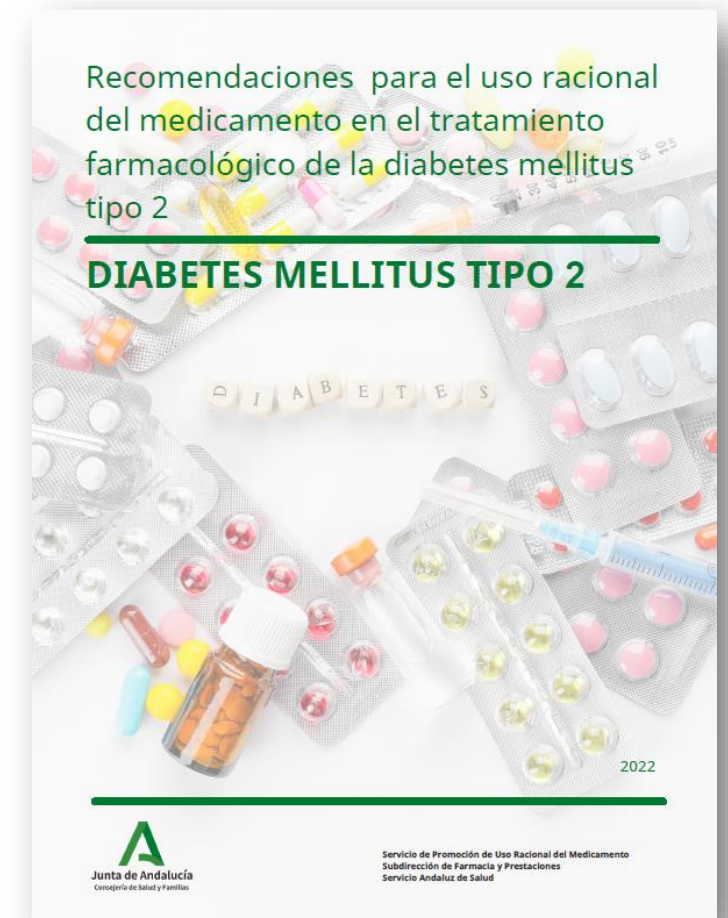


RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE FÁRMACOS:



AGENDA: Recomendaciones para la selección de fármacos en DM-2

- INTRODUCCIÓN
- LO ANTIGUO...
- **NUEVAS RECOMENDACIONES...**
 - **iSGLT-2**
 - arGLP-1
 - iDPP-4
 - Insulina
 - Frágil / Desintensificación



iSGLT-2: Recomendaciones en la selección

Criterios clínicos para SELECCIONAR un iSGLT-2:

- **ECV** (particularmente con IMC < 30)
- **Alto o muy alto RCV** (particularmente con IMC < 30, HTA y pacientes no frágiles)
- **Insuficiencia Cardíaca** (particularmente con FE < 40%)
- **Enfermedad Renal Crónica** (\downarrow del FGe o cociente urinario albumina/creatinina > 300 mg/g)

Criterios clínicos para seleccionar un iSGLT-2 frente a otro:

- Si **ECVA establecida**: **Empaglifozina, Canaglifozina**
- Si **Insuficiencia Cardíaca**: **Empaglifozina, Dapaglifozina**
- Si **Enfermedad Renal Diabética**: **Canaglifozina, Dapaglifozina, Empaglifozina**

Criterios clínicos para NO seleccionar un iSGLT-2:

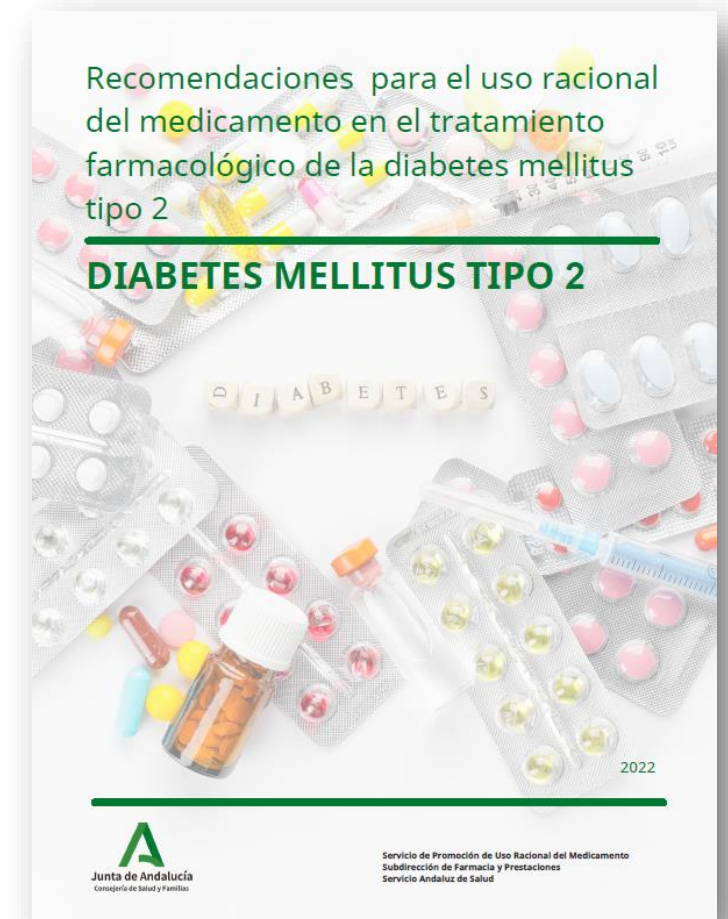
- Pacientes **frágiles**
- Pacientes con **infecciones genitourinarias de repetición**
- Pacientes con **úlceras** en los pies, con **amputaciones** previas o alto riesgo de amputación
- Pacientes con riesgo de **CAD** (DM1, ingesta restringida de alimentos o deshidratación, dieta baja en HC, reducción o suspensión súbita de insulina exógena, IRA, abuso de alcohol, perioperatorio o cirugía)
- Situaciones que cursen con **hipovolemia**.



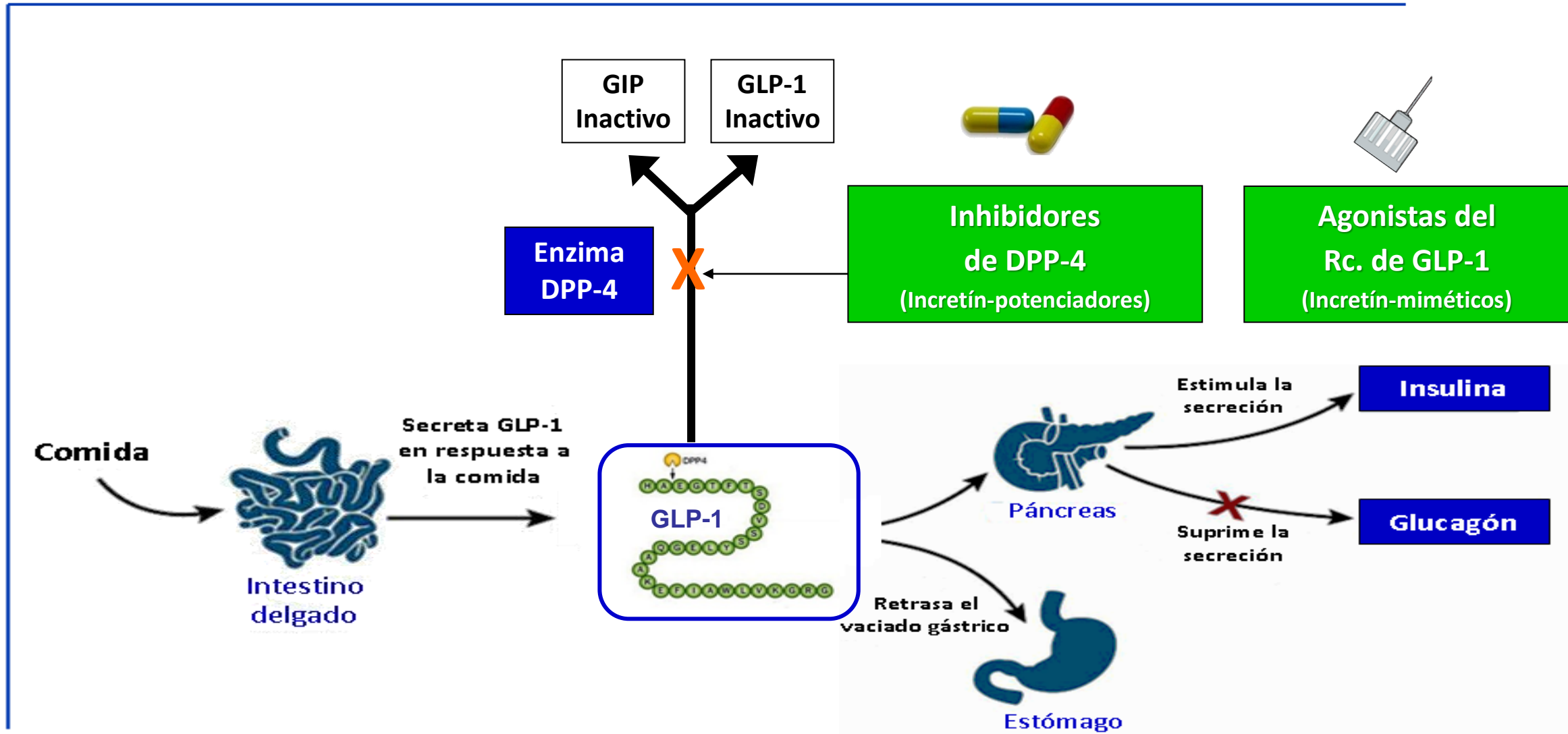
Coordinación: Plan Integral de Diabetes de Andalucía.
Subdirección de Prestaciones. Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Servicio Andaluz de Salud.
Junta de Andalucía.

AGENDA: Recomendaciones para la selección de fármacos en DM-2

- INTRODUCCIÓN
- LO ANTIGUO...
- **NUEVAS RECOMENDACIONES...**
 - iSGLT-2
 - **arGLP-1**
 - iDPP-4
 - Insulina
 - Frágil / Desintensificación



TERAPIAS INCRETÍNICAS:



arGLP-1: Beneficios cardiovasculares

Derivados de Exendina-4
(incretín-miméticos: **-natida**)



Derivados de GLP-1 humano
(análogos GLP-1: **-glutida**)



Diario



Exenatida
(Byetta®)



Semanal



Exenatida LAR
(Bydureon®)



Semanal



Dulaglutide
(Trulicity®)



Diario



Liraglutide
(Victoza®)



Lixisenatida
(Lyxumia®)



Semaglutide
(Ozempic®)



arGLP-1: Recomendaciones

Criterios clínicos para seleccionar un arGLP-1:

- **ECV** (con IMC ≥ 30).
- **Alto/muy alto riesgo CV.**
- **Doble/triple terapia oral y HbA_{1c} fuera de objetivo:**
 - Alternativa a insulina basal si HbA_{1c} $< 9-10\%$ y sin evidencia de catabolismo.
 - Cuando la obesidad supone un factor agravante de otras patologías.
- En tratamiento **con insulina basal y HbA_{1c} fuera de objetivo** a pesar de adecuada titulación de la dosis.

Criterios clínicos para seleccionar un arGLP-1 frente a otro:

- En **prevención primaria** (alto o muy alto RCV): **Dulaglutida.**
- En **prevención secundaria** (ECVA establecida): **Semaglutida sc, Liraglutida y Dulaglutida.**
- Para la **pérdida de peso:**
Semaglutida (subcutáneo > oral) > Liraglutida > Dulaglutida > Exenatida > Lixisenatida.

Criterios clínicos para NO seleccionar un arGLP-1:

- Pacientes **frágiles.**
- **IMC < 30 .**
- **Gastroparesia o enfermedad grave por reflujo gastroesofágico.**
- Antecedentes o sospecha de **pancreatitis aguda.**



Tratamiento de
la diabetes
mellitus tipo 2
(DM2)

arGLP-1: Recomendaciones

Criterios clínicos para seleccionar un arGLP-1 frente a INSULINA BASAL:

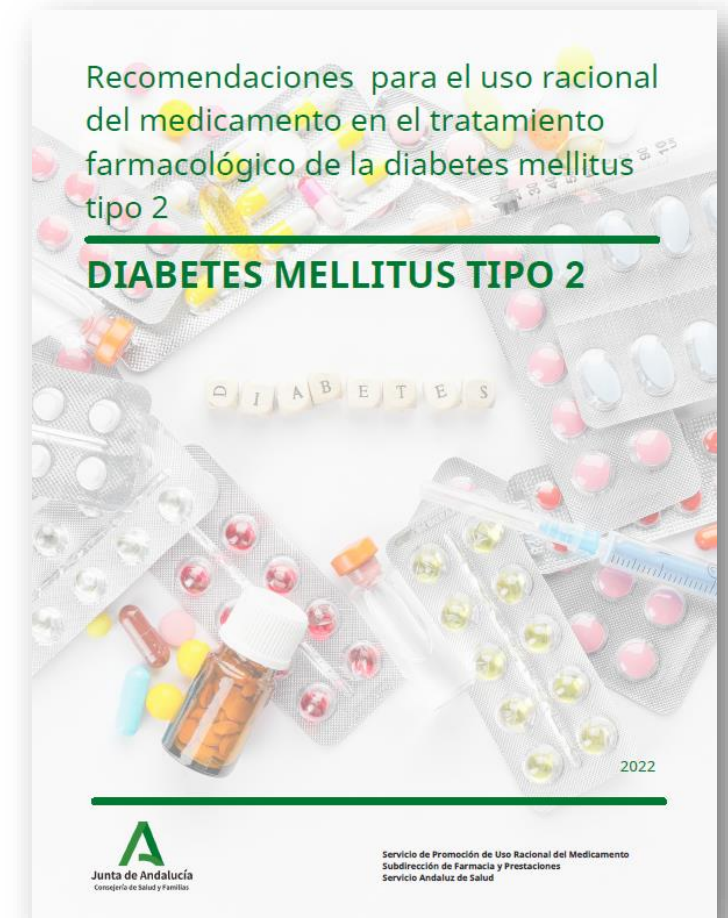
- Los **arGLP-1** frente a la insulina basal, aportan un **mejor control metabólico, menor aumento de peso y número de hipoglucemias**. Presentan efectos **beneficiosos CV** y mejoran los **niveles de presión arterial y el perfil lipídico**.
- Se recomienda **utilizar un arGLP-1 frente a la insulina**, **EXCEPTO** en las en las siguientes situaciones:
 - $HbA_{1c} > 9-10\%$, especialmente cuando exista importante sintomatología secundaria a la hiperglucemia o catabolismo.
 - Sospecha de DM1 o insulinopenia.
 - Ausencia de obesidad.
 - Contraindicación para el uso de arGLP-1.

**Siempre que se inicie una terapia con arGLP-1, suspender iDPP-4.*



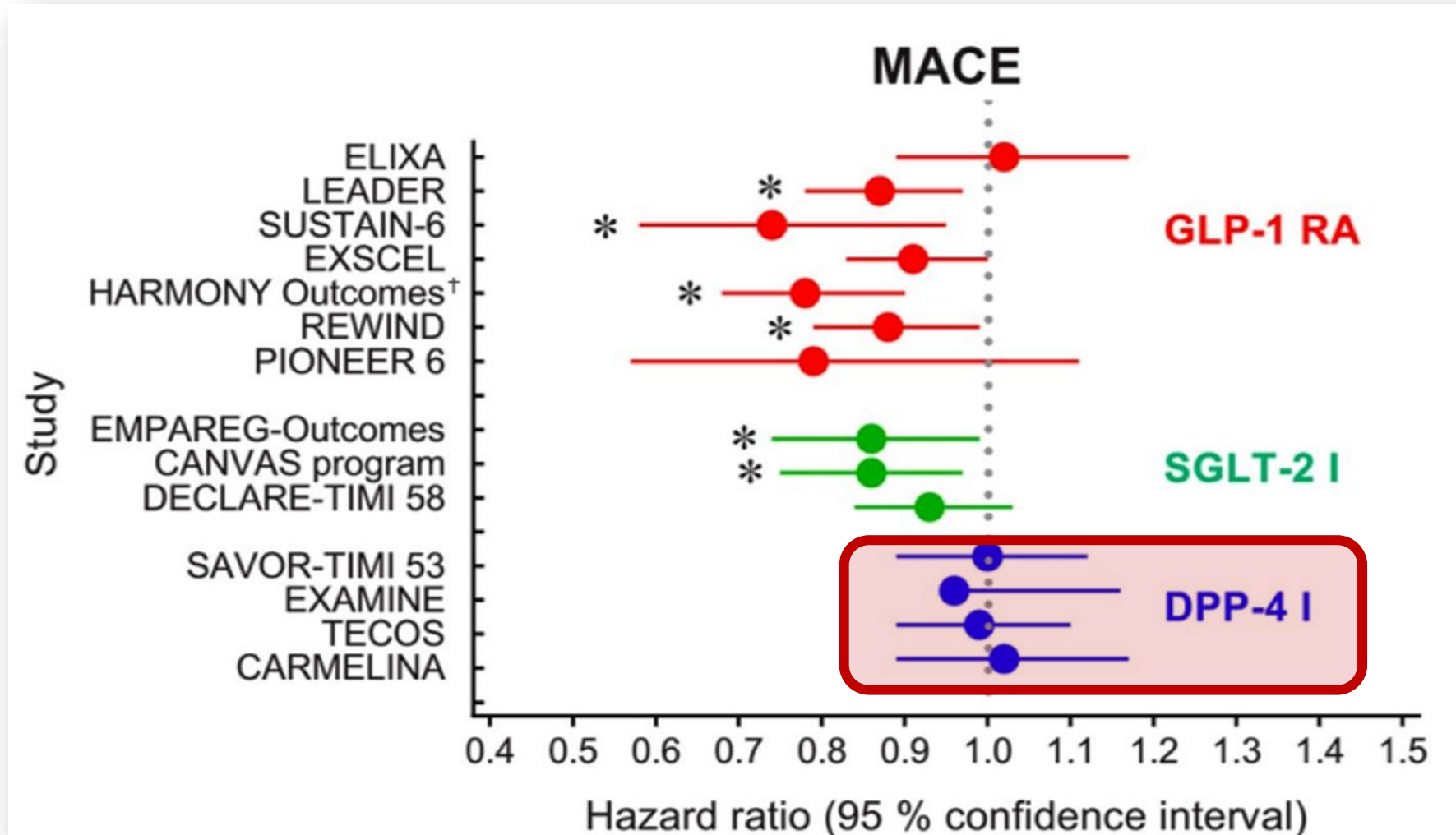
AGENDA: Recomendaciones para la selección de fármacos en DM-2

- INTRODUCCIÓN
- LO ANTIGUO...
- **NUEVAS RECOMENDACIONES...**
 - iSGLT-2
 - arGLP-1
 - **iDPP-4**
 - Insulina
 - Frágil / Desintensificación



iDPP-4:

PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR DE LAS TERAPIAS ANTIDIABÉTICAS:



iDPP-4: Recomendaciones

Criterios clínicos para seleccionar un iDPP-4:

- En pacientes **SIN riesgo CV elevado y con riesgo de hipoglucemia.**
- En pacientes con **criterios de fragilidad** en tratamiento con metformina o con contraindicación a la misma.
- **Valorar la retirada del tratamiento** con iDPP-4 en pacientes que pasan a **insulinización intensiva.**

Criterios clínicos para seleccionar un iDPP-4 frente a otro

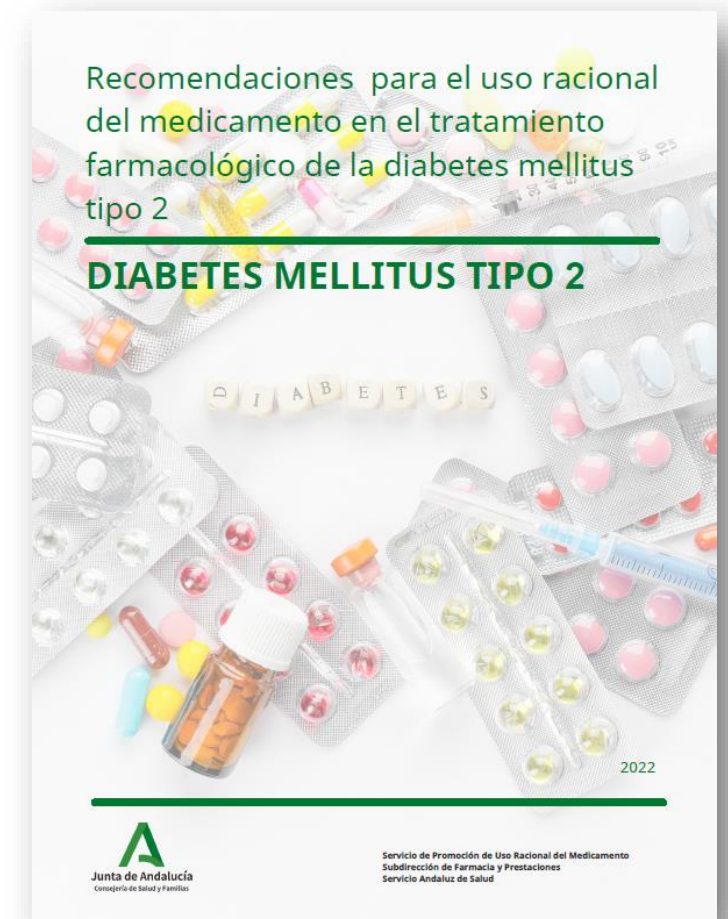
- Por su perfil de seguridad, se recomienda la selección preferente de **Sitagliptina y Linagliptina.**

Criterios clínicos para NO seleccionar un iDPP-4:

- En pacientes **ECV o con alto riesgo CV.**
- Pacientes con **Insuficiencia Cardíaca.**
- Pacientes con **IMC > 30, no frágiles y sin ERD.**
- Pacientes con **antecedentes de pancreatitis.**
- Pacientes con **DM de larga evolución y sospecha de insulinopenia.**

AGENDA: Recomendaciones para la selección de fármacos en DM-2

- INTRODUCCIÓN
- LO ANTIGUO...
- **NUEVAS RECOMENDACIONES...**
 - iSGLT-2
 - arGLP-1
 - iDPP-4
 - **Insulina**
 - Frágil / Desintensificación



INSULINIZACIÓN:

Recomendaciones para la selección de INSULINA BASAL:

- Se recomienda utilizar de forma **preferente insulina glargina** (U-100 o U-300).
- Los **análogos de insulina basal** (glargina, detemir y degludec) se asocian a **menor riesgo de hipoglucemia** que la insulina NPH, logrando **similar control glucémico y mayor duración de acción**.
- La **insulina degludec** se recomienda en pacientes ya tratados previamente con insulina basal, en los cuales no se haya conseguido un control metabólico adecuado por hipoglucemias de repetición (condiciones actuales de financiación dentro del SNS).
- Tras el **inicio de insulinización basal**, se valorará **suspender o reducir** la dosis de **fármacos secretagogos**.

Criterios de INSULINIZACIÓN:

- **HbA_{1c} > 9-10%**, especialmente cuando exista importante **sintomatología** secundaria a hiperglucemia o catabolismo (poliuria, polidipsia, pérdida de peso, cansancio).
- Sospecha de **DM1 o insulinopenia**.
- **Inadecuado control glucémico** a pesar de **2-3 fármacos antidiabéticos no insulínicos**.
- **Enfermedad renal avanzada o insuficiencia hepática severa**.



INSULINIZACIÓN:

Otras consideraciones:

- **Mantener metformina y resto de fármacos antidiabéticos** tras insulinización basal, valorando **disminuir dosis o suspender SU, glinidas o pioglitazona**.
- La **dosis de inicio de insulina**: en función del **peso corporal (0.2-0.3 U/kg/día)** y el grado de **hiperglucemia**.
- Es fundamental la **titulación individualizada** según el **autocontrol glucémico en ayunas**:
 - ↑ la dosis de insulina basal en 2 U. si la glucemia basal está por encima de los objetivos de control individualizados durante más de 2-3 días consecutivos.
 - ↓ la dosis de insulina basal en 2 U. en caso de glucemia basal < 80 mg/dl.

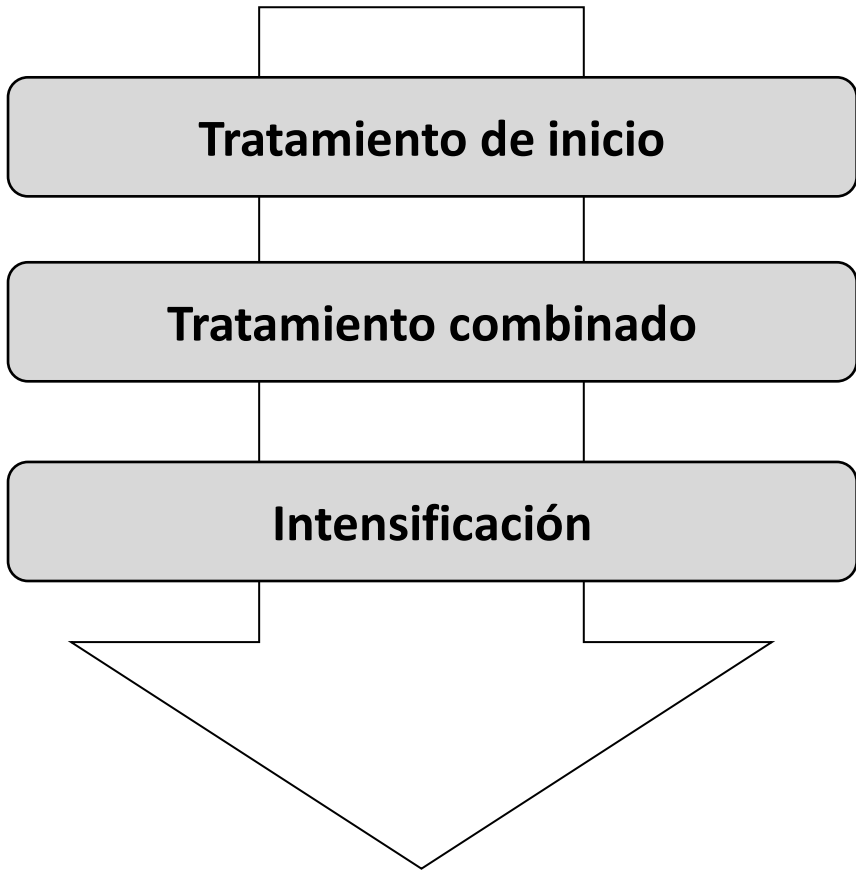
La insulina es la terapia más eficaz para el control de la glucemia y no presenta límite de aumento de dosis



CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS:

	BENEFICIOS	EFFECTOS ADVERSOS	RESTRICCIONES DE USO
METFORMINA	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia elevada. No hipoglucemias. Reducción ligera de peso. Mejoría perfil lipídico. Reducción de eventos CV. Bajo coste. 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinales (diarrea). Déficit de vitamina B₁₂ 	<ul style="list-style-type: none"> FG <30 ml/min/1,73m² Reducir dosis a la mitad si FG <45 ml/min/1,73m².
SULFONILUREAS	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia elevada. Bajo coste. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoglucemias. Aumento de peso. 	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de hipoglucemia. FG <45 ml/min/1,73m².
GLINIDAS	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia elevada. Bajo coste. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoglucemias. Aumento de peso. 	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de hipoglucemia.
PIOGLITAZONA	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia elevada. No hipoglucemias. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de peso. Edemas. Aumento del riesgo de fracturas. 	<ul style="list-style-type: none"> IC. Antecedentes de edemas. Hematuria no diagnosticada.
iDPP-4	<ul style="list-style-type: none"> No hipoglucemias. No incremento de peso. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de riesgo de IC (saxagliptina). 	<ul style="list-style-type: none"> IC (saxagliptina). Ajuste de dosis en IR (excepto linagliptina). No asociar con arGLP-1 (redundancia terapéutica). Pancreatitis.
iSGLT-2	<ul style="list-style-type: none"> No hipoglucemias. Reducción de peso, presión arterial y ácido úrico. Beneficios CV, IC y renales. 	<ul style="list-style-type: none"> Candidiasis genitales. Hipotensión. Cetoacidosis euglucémica. 	<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes de amputación. Hipotensión (precaución).
arGLP-1	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia elevada. No hipoglucemias. Reducción de peso, TA y lípidos. Beneficios CV 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos). 	<ul style="list-style-type: none"> No financiado para IMC <30 kg/m². Pancreatitis. No asociar con iDPP-4 (redundancia terapéutica).

Algoritmo 1. Tratamiento farmacológico de la DM2



Algoritmo 1. Tratamiento farmacológico de la DM2

Tratamiento de inicio

Modificación del estilo de vida
METFORMINA

Excepto →

- Intolerancia o contraindicación (FGe <30 ml/min): Tratar según condición clínica predominante.
- Hiperglucemia sintomática, pérdida de peso o cetosis: Insulina

Si no se alcanza objetivo de control glucémico:
HbA1c > 7% en población general; o
HbA1c > 8-8.5% en ancianos/frágiles; o
HbA1c > 6.5% en jóvenes o diagnóstico reciente
Si ERC, IC o ECV establecida

Valorar adherencia.
Reforzar estilo de vida.
Controlar otros factores de riesgo CV.

Revaluar cada 3-6 meses.
Comprobar efectividad y efectos adversos.
Acordar objetivo de HbA1c con el paciente.

Selección según
condicionante clínico
predominante

Tratamiento combinado

Tratamiento combinado

Tratamiento de inicio

ECV	<ul style="list-style-type: none"> • MET + iSGLT-2 • MET + arGLP-1 elección preferente cuando la obesidad suponga un problema relevante añadido
IC	<p>MET + iSGLT-2</p> <p>No usar PIO, SAXA ni SU</p>
ERC	<ul style="list-style-type: none"> • MET + iSGLT-2 • MET + arGLP-1, si iSGLT-2 está desaconsejado <p>Alternativas: iDPP-4, REPA o PIO</p> <p>No usar MET ni SU</p>
Fragilidad	<p>MET + iDPP-4</p> <p>Objetivos de control glucémico menos estrictos. Desintensificación.</p>
Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> • MET + arGLP-1 o • MET + iSGLT-2 <p>No aconsejables: SU, REPA, PIO, insulina</p>
<p>Sin condicionante clínico (sin ECV, IC, ERC, fragilidad, obesidad)</p>	<p>Individualizar según:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de hiperglucemia - Perfil de efectos adversos - Coste: priorizar MET + SU o MET + REPA o MET + PIO

Si no se alcanza objetivo de control glucémico
 Considerar siempre efectos adversos, carga del tratamiento, evolución y otras intervenciones sobre factores de riesgo CV

Intensificación

Tratamiento combinado

Intensificación

¿Insulina, arGLP-1 o triple terapia oral?

- Con síntomas de hiperglucemia (o HbA1c > 9-10%): insulina basal.
- La insulina glargina es de elección en la primera insulinización.
- Pacientes asintomáticos: **arGLP-1 o insulina** basal (según financiación, perfil de efectos adversos, evolución de DM2)
- **Añadir arGLP-1 o iSGLT-2**, si no se ha utilizado y está indicado (ver condicionantes clínicos).
- Si hay preferencia por la vía oral: **triple terapia oral**.

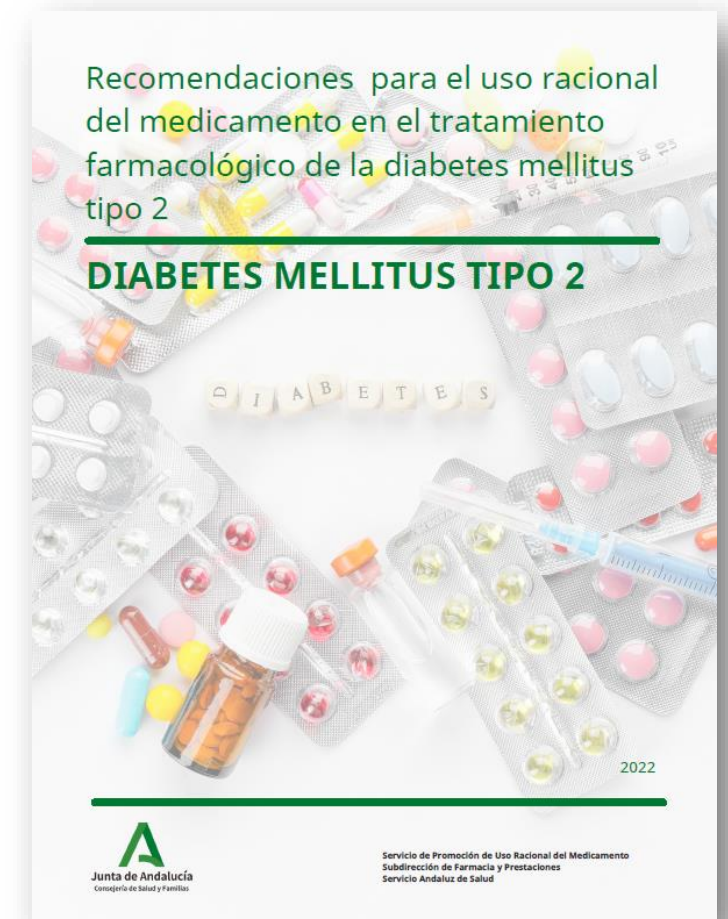
Ajuste de tratamiento al añadir otros fármacos

- Mantener MET, excepto contraindicación o intolerancia
- PIO: suspender o ↓ dosis al iniciar la insulina
- iDPP-4: suspender si se inicia arGLP-1
- SU y REPA: considerar suspender o ↓ 50% al iniciar Insulina, arGLP-1 o iSGLT-2
- Insulina: al añadir iSGLT-2, no ↓ dosis de forma abrupta

(*): los arGLP-1 están financiados si IMC ≥ 30 kg/m² y en terapia combinada con otros antidiabéticos, incluyendo insulina, cuando éstos junto con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado

AGENDA: Recomendaciones para la selección de fármacos en DM-2

- INTRODUCCIÓN
- LO ANTIGUO...
- **NUEVAS RECOMENDACIONES...**
 - iSGLT-2
 - arGLP-1
 - iDPP-4
 - Insulina
 - **Frágil / Desintensificación**



PACIENTE FRÁGIL:

- Los **objetivos de control glucémico** deben ser **individualizados**:
 - **Objetivos de HbA_{1c}**: 7.6% - 8.5%
 - Con **esperanza de vida limitada**, **no se recomiendan objetivos de control glucémico**, siendo prioritario el confort del paciente y evitar sintomatología acompañante secundaria a hipo/hiperglucemia.
- **Evitar** siempre las **hipoglucemias**, utilizando **fármacos** antidiabéticos **con bajo riesgo** de producirlas.
- La **sarcopenia** es un factor muy importante, por lo que es recomendable **evitar** medicamentos que produzcan **pérdida de peso**.
- En la **prevención de la morbi-mortalidad**, el adecuado **control de la presión arterial** ha demostrado más beneficio que el control de la glucemia..



PACIENTE FRÁGIL:

- En relación al **tratamiento farmacológico**
 - Los **iDPP-4** son los fármacos preferidos para asociar a metformina si no existe contraindicación.
 - **Evitar** a toda costa el **sobret ratamiento**.
 - Se recomienda **deprescribir** y **simplificar** los **regímenes de tratamiento** para reducir el riesgo de hipoglucemia y polifarmacia. **Utilizar** tratamientos con **combinaciones** en la misma forma farmacéutica.
 - **Replantar todo el tratamiento**, aunque la HbA_{1c} esté en rango, **en caso de hipoglucemia grave o sintomática**.
 - **Valorar** periódicamente la **función renal** para ajustar los tratamientos.
 - En caso de precisar **insulina**, **simplificar** al máximo la **pauta** de admón..



DESINTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:

Cuando considerar la desintensificación del tratamiento:

Esperanza de vida limitada

Función cognitiva reducida

Reducido estado funcional

Preferencia del paciente por cuidados menos intensivos

Número elevado o grave de comorbilidades

Larga duración de la diabetes

Complicaciones vasculares

Hipoglucemia y otros EA de medicamentos

Bajo nivel de recursos y apoyo



DESINTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:

Desintensificación del tratamiento:

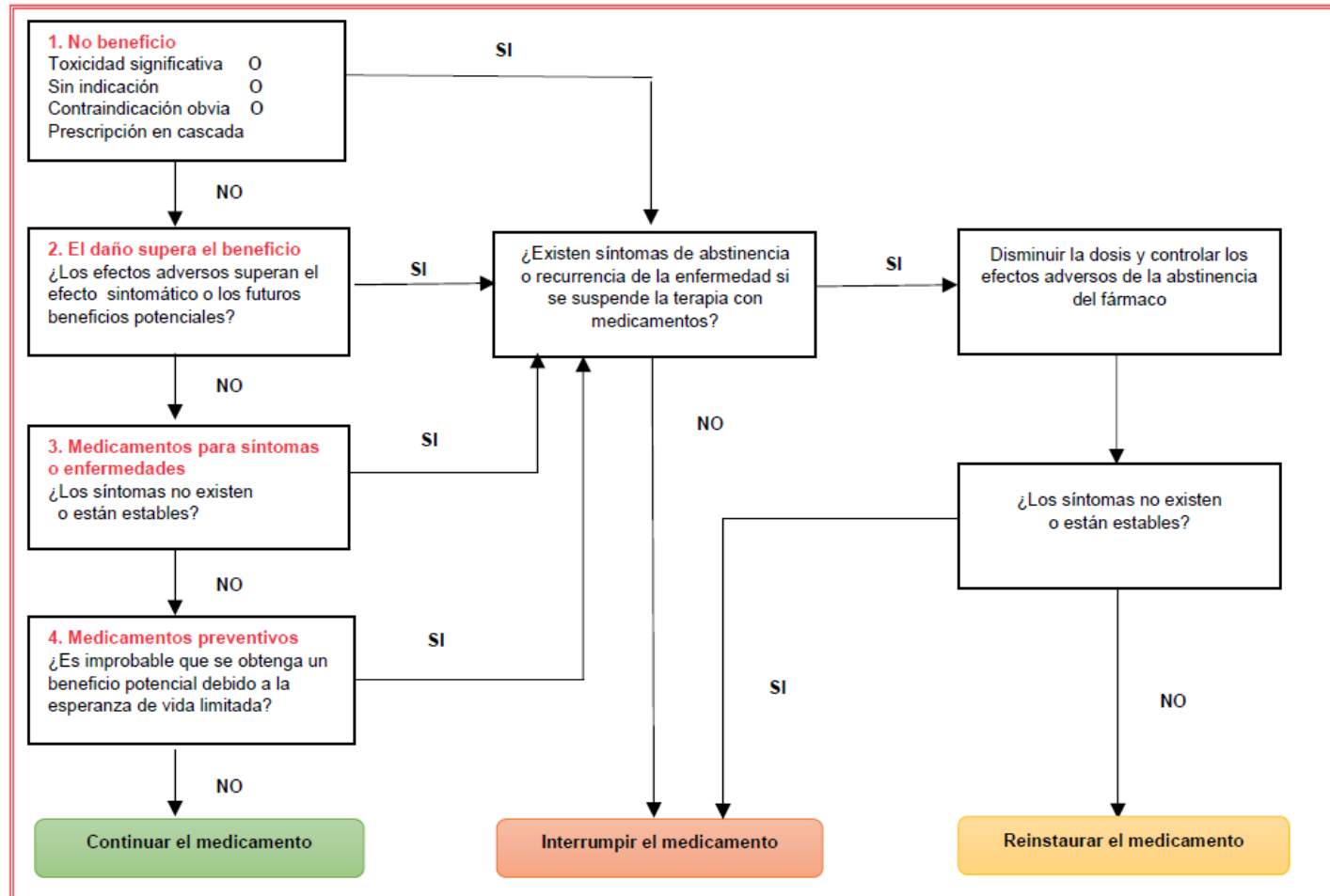
DEINTENSIFY:

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

DESINTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:

Desintensificación del tratamiento:

Algoritmo de apoyo a la decisión para suspender el uso de medicamentos



Coordinación: Plan Integral de Diabetes de Andalucía.
Subdirección de Prestaciones. Servicio de Promoción del Uso
Racional del Medicamento. Servicio Andaluz de Salud.
Junta de Andalucía.



**Muchas gracias
por vuestra
atención**

rafapalomares@clincasierrabella.es