

## NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS NO INSULÍNICOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2



### SUMARIO

- INTRODUCCIÓN 1
- TERAPIAS INCRETÍNICAS: 2
  - 1. INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL-PEPTIDASA 4 (IDPP-4)
  - 2. AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE GLP-1 (ARGLP-1)
- INHIBIDORES DE LOS CO-TRANSPORTADORES DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (ISGLT-2) 5
- BIBLIOGRAFÍA 7

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas con mayor impacto para el individuo, los sistemas sanitarios y la sociedad. Constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo por su elevada prevalencia, el alto coste económico que supone, y por el alto número de discapacidades y de muertes que produce. En Canarias, la DM2 constituye un problema de primera magnitud, lidera a nivel nacional las tasas de mortalidad y de complicaciones por esta enfermedad, que además se producen aquí más precozmente (un promedio de 10 años antes). A ello se ha de añadir un fenómeno epidemiológico enormemente preocupante por el cual, en los últimos 20 años, las tasas de mortalidad por esta causa a nivel nacional han disminuido progresivamente, pero paradójicamente en Canarias continúan incrementándose, contando con similares prestaciones de servicios sanitarios y grado de control de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

Clásicamente el abordaje de la DM2 ha estado dirigido al control metabólico (“glucocentrismo”), con el objetivo general de mantener la glucemia lo más cerca posible de la normalidad para prevenir o retrasar la aparición de complicaciones micro y macrovasculares. Numerosos estudios han demostrado consistentemente la eficacia del tratamiento de la DM basado en el control glucémico para reducir las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía), pero más controvertido ha resultado evaluar la eficacia de esta intervención para reducir las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica,

ictus aterotrombótico, etc.). Ésta sólo se ha logrado a través de dos estrategias: a) mediante el control glucémico intensivo en los primeros años tras el debut de la DM2<sup>3</sup> y de las cifras de presión arterial mantenidas durante el transcurso de la enfermedad<sup>4</sup>, y b) mediante el abordaje integral de los distintos factores de riesgo cardiovascular, especialmente hipertensión arterial y dislipemia<sup>5</sup>.

Por otro lado, los objetivos terapéuticos y las estrategias de abordaje de la enfermedad han sufrido un cambio sustancial en la última década, estando éstos centrados en las características concretas de cada paciente, y atendiendo en particular a los años de evolución de la enfermedad, a la presencia de complicaciones micro o macrovasculares, antecedentes de hipoglucemias, comorbilidades, edad del paciente, expectativa de vida, etc.<sup>6</sup>.

En los últimos años, se han incorporado un gran número de nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción, que aunque amplían las posibilidades de tratamiento en el paciente con DM, también lo hacen más complejo. Entre los grupos terapéuticos, además de los diversos tipos de insulinas se encuentran las biguanidas, las sulfonilureas, los inhibidores de las alfa glucosidasas, las glitazonas, las metiglinidas, los inhibidores de la enzima dipeptidil-dipeptidasa 4 (iDPP-4), los agonistas del receptor del péptido similar a glucagón de tipo 1 (arGLP-1), y más recientemente, los inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio-glucosa a nivel renal (iSGLT-2).

Este amplio número de fármacos hace recomendable recordar los criterios que deben guiar la “prescripción responsable”, entendiendo como tal aquella que responde a las necesidades particulares de nuestros pacientes en el contexto del sistema sanitario público en el que prestamos esta atención. Esto exige a los clínicos el saber conjugar los criterios de prescripción responsable (seguridad, eficacia, conveniencia, preferencias y coste) en aras de lograr los mejores resultados en salud de nuestros pacientes en nuestro entorno.

El objetivo del presente documento es el de realizar una revisión general de los tres últimos grupos de fármacos que se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico de la DM2 (iDPP-4, arGLP-1 e iSGLT-2), y señalar cuál es el papel actual de cada uno de ellos en las distintas estrategias de abordaje del paciente con DM2, ayudando con ello a aplicar los criterios de una prescripción responsable. Se ha evitado, por la amplitud del tema, detallar cuestiones específicas de cada grupo o fármaco en concreto, para lo cual se invita al lector a revisar la bibliografía que se cita.

## TERAPIAS INCRETÍNICAS: iDPP-4 y arGLP-1

Las denominadas “terapias incretínicas” (INtestinal seCRETion of INSulin) se basan en las acciones glucorreguladoras de las incretinas. Las incretinas son péptidos (hormonas) que forman parte de un sistema endógeno que participa en la homeostasis de la glucosa. Las que tienen interés en nuestro caso son fundamentalmente dos, el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Ambos son liberados por el intestino delgado y sus niveles aumentan en respuesta a las ingestas de hidratos de carbono. Cuando se eleva la glucemia, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina por parte de las células beta-pancreáticas, responsabilizándose así del 60% de la secreción posprandial de insulina. Además, el GLP-1 aumenta la captación celular de glucosa, reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa-pancreáticas, enlentece el vaciamiento gástrico y promueve la sensación de saciedad. Pero la actividad del GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las incretinas para formar productos inactivos (la vida media natural de GLP-1 es de 1-2 minutos y de 5-7 minutos para el GIP). Además, en los pacientes con DM existe una disfunción del sistema incretínico que limita los efectos beneficiosos que producen las incretinas sobre la hiperglucemia<sup>7</sup>.

Las actuales terapias incretínicas para la DM se basan en dos estrategias. La primera es inhibir la enzima DPP-4 para evitar la hidrólisis de las incretinas, prolongando con ello su vida media y aumentando los niveles de GLP-1 y GIP activos; es decir, actuarían como “amplificadores” de las incretinas endógenas. Esto se realiza mediante los inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4). La segunda estrategia se basa en estimular los receptores del péptido GLP-1 para reproducir sus efectos; es decir, se pretende mimetizar, mediante moléculas análogas resistentes a la degradación por la DPP-4, la acción del GLP-1. Esto se realiza mediante los agonistas de los receptores de GLP-1 (arGLP-1), también llamados “incretin-miméticos”<sup>8</sup>.

### 1. Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP-4) sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina

Actúan aumentando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón dependientes de glucosa mediante la inhibición de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4).

Mejoran el control glucémico reduciendo los niveles de glucosa tanto basal como posprandial.

#### Indicaciones

En monoterapia en pacientes con DM2 mayores de 18 años que presenten intolerancia o contraindicación a la metformina (salvo alogliptina que no tiene aprobada la indicación en monoterapia).

En doble y triple terapia con otros fármacos hipoglucemiantes (incluida insulina), salvo en combinación con arGLP-1.

#### Eficacia

Si bien no se dispone de suficientes estudios que compararen los fármacos de la misma familia, los datos actualmente disponibles señalan que como grupo terapéutico presentan todos ellos una eficacia similar, reduciendo la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) alrededor de un 0,5-0,8% en monoterapia frente a placebo. Esta eficacia es similar en terapia combinada con metformina, sulfonilureas, gliptinas o inhibidores de la alfa-glucosidasa<sup>8,9,10</sup>. En terapia combinada con metformina, los iDPP-4 presentan una eficacia similar comparada a la combinación de metformina con sulfonilureas, gliptinas, gliptinas e inhibidores de la alfa-glucosidasa, e inferior comparada a la combinación de metformina con ar-GLP-1<sup>11</sup>.

#### Seguridad

Dada la naturaleza ubicua del sustrato de la DPP-4 y de la especificidad variable de los distintos inhibidores de la misma, los efectos adversos de cada uno de los fármacos que conforman esta familia han de ser evaluados por separado.

**-Sistema inmune e infecciones:** en la mayoría de los estudios se ha observado, de forma consistente, una tendencia no significativa de un riesgo incrementado de nasofaringitis, infecciones respiratorias altas e infecciones urinarias, así como de mareos y cefaleas, en comparación con placebo<sup>12,13</sup>. Sin embargo, en un reciente metanálisis que incluía las cinco moléculas actualmente comercializadas en nuestro país, se observaron diferencias significativas, comparado a placebo, de un mayor riesgo de nasofaringitis (a expensas de sitagliptina) de mareos y cefaleas<sup>14,15</sup>. También se han notificado casos de reacciones dermatológicas de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema y síndrome de Steven Johnson<sup>15</sup>.

**- Pancreatitis y cáncer pancreático:** el uso de los iDPP-4, y en general el de las terapias incretínicas, se han asociado a un mayor riesgo de pancreatitis<sup>16</sup>. Los estudios observacionales han aportado datos contradictorios<sup>17,18,19,20</sup>, mientras que las revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados no han encontrado un incremento de riesgo de pancreatitis con estos fármacos<sup>21,22</sup>. Por otro lado, algunos estudios han señalado además un aumento de riesgo de tumores pancreáticos en relación al uso a largo plazo de los derivados incretínicos (tanto de GLP-1 como de iDPP-4)<sup>18,23</sup> e igualmente, revisiones sistemáticas y metanálisis posteriores de ensayos aleatorizados<sup>21,22</sup>, tampoco identificaron un mayor riesgo asociado a estos fármacos. Posteriormente la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han informado, tras sus respectivos análisis, que no encuentran asociación causal<sup>24</sup>. No obstante, ésta es una cuestión que aún no está totalmente cerrada. Así, un reciente análisis combinado de los datos de tres grandes ensayos clínicos (SAVOR-TIME 53, EXAMINE y TECOS) señala un incremento de riesgo significativo de pancreatitis (OR 1.79 [CI 95%: 1.13-2.82])<sup>25</sup>. **Conforme a todo ello, actualmente se recomienda no iniciar estas terapias en pacientes con antecedentes de pancreatitis, y descartar pancreatitis en todo paciente en tratamiento con estas moléculas que presenten dolor abdominal.**

- **Insuficiencia hepática:** se han comunicado casos de hepatitis y elevación de transaminasas asociadas al uso de vildagliptina y alogliptina. Vildagliptina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores pretratamiento de transaminasas >3 veces el límite superior de la normalidad. Para el resto de los iDPP-4 no se precisa ajuste de dosis en casos de insuficiencia hepática leve o moderada, si bien se han de utilizar con precaución en casos de insuficiencia moderada y no se recomienda en casos de insuficiencia hepática grave (Child Pugh >9). **Se deben determinar los niveles de enzimas hepáticas previamente a la indicación de estos fármacos y realizar de forma periódica monitorización posterior, y de forma más estrecha en los casos de utilizar vildagliptina y alogliptina**<sup>26</sup>.

- **Enfermedad renal crónica (ERC):** linagliptina no precisa ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal (IR), **pero el resto de fármacos pertenecientes a este grupo precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal leve y moderada** (TFGe 60-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Con tasas de FG menores han de utilizarse con precaución porque no se dispone de experiencia. Saxagliptina no se recomienda en ERC terminal<sup>27</sup>.

- **Seguridad cardiovascular:** Desde 2008 la FDA ha recomendado que los nuevos fármacos para la DM2 se sometieran a ensayos clínicos específicos para demostrar la seguridad cardiovascular (CV)<sup>28</sup>. En 2012 la EMA emitió una recomendación similar<sup>29</sup>. La variable principal ha de ser una variable combinada de 3 puntos (MACE-3P): muerte por causas CV, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal. Excepto vildagliptina, el resto de los fármacos de este grupo han realizado o tienen en marcha estudios de seguridad CV. Saxagliptina<sup>30</sup>, alogliptina<sup>31</sup> y sitagliptina<sup>32</sup> han demostrado no inferioridad para la variable principal (MACE-3P), mientras que linagliptina tiene aún en marcha el estudio correspondiente, aunque dispone de un análisis agrupado de 19 ensayos clínicos donde no encuentran incremento de riesgo en esta variable<sup>33</sup>. Estos estudios han mostrado datos adicionales de seguridad especialmente relevantes, como el hallazgo de un incremento significativo de riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC) para saxagliptina (HR = 1,27; IC 95%:1,07-1,51) y una tendencia, no significativa, para alogliptina (HR = 1,00; IC 95%: 0,82-1,21). Se desconoce si existe "efecto de clase" para la variable de IC entre los distintos iDPP-4, aunque estudios observacionales no han mostrado incremento de riesgo de hospitalización por IC<sup>34</sup>. En cualquier caso, **no se recomienda su uso en casos de antecedentes de hospitalizaciones por IC y en pacientes con clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA), y utilizar con precaución en el resto de los casos** (pacientes con factores de riesgo de IC o con clase funcional I-II de la NYHA).

- **Población anciana:** se dispone de información limitada para este grupo de pacientes (≥ 65-80 años). Sólo vildagliptina<sup>35</sup> y linagliptina<sup>36</sup> disponen de estudios específicos en este grupo de edad. **En esta población se ha de prestar especial atención a la función renal.**

- **Hipoglucemias y ganancia de peso:** los iDPP-4 no producen hipoglucemia ni incremento de peso<sup>37</sup>, salvo que se combine

con secretagogos (sulfonilureas y glinidas) o insulina.

- **Dolor articular:** se han notificado casos de pacientes con dolor articular que puede ser grave, en informes post-comercialización de iDPP4<sup>38</sup>.

- **Seguridad a largo plazo:** se desconocen los efectos adversos, seguridad y eficacia en variables clínicas (morbi-mortalidad) con el uso a largo plazo de los iDPP-4.

### Papel en la práctica clínica

Los iDPP-4 constituyen una alternativa más a los fármacos actualmente disponibles para aquellos pacientes con mal control a pesar de la dieta y el ejercicio, que no toleren o tengan contraindicada la metformina, especialmente en aquellos que presenten un riesgo de hipoglucemia (riesgo significativo para el paciente o para terceros) y/o cuando el peso corporal sea un factor importante para el adecuado control de la enfermedad y/o de las posibles comorbilidades, así como asociados a metformina. La información disponible sobre la eficacia y seguridad de las diversas combinaciones en triple terapia es aún limitada.

**Se ha de valorar la suspensión del tratamiento en los casos en que no se logre una reducción adecuada de la HbA1c de al menos 0,5% a los seis meses de tratamiento.**

### 2. Agonistas de los receptores de GLP-1 (arGLP-1) exenatida, lixisenatida, liraglutida, dulaglutida, albiglutida y semaglutida (este último aún no comercializado en España).

Los arGLP-1 mimetizan las acciones del péptido GLP-1, participando en la glucorregulación de forma dependiente de los niveles de glucemia, estimulando la producción y secreción de insulina, inhibiendo la de glucagón, retrasando el vaciamiento gástrico y estimulando la sensación de saciedad. Mejoran el control glucémico reduciendo los niveles de glucosa tanto basal como posprandial. Son de administración subcutánea y alguno de ellos de administración semanal. Se clasifican en arGLP-1 de acción corta (exenatida y lixisenatida) y de acción larga (exenatida-LAR, liraglutida, dulaglutida, semaglutida y albiglutida). Los de acción corta tienen un efecto más marcado en el enlentecimiento del vaciado gástrico con un mejor control de las hiperglucemias posprandiales. Los de acción larga presentan una mejor tolerancia gastrointestinal, con escaso efecto gástrico y con un efecto principalmente sobre la glucemia basal<sup>39</sup>. No están autorizados para su uso en DM tipo1.

### Indicaciones

En el Sistema Nacional de Salud, su financiación se limita a los pacientes con DM2 con IMC ≥30 Kg/m<sup>2</sup>.

En monoterapia (salvo exenatida y lixisenatida) en pacientes con DM2 mayores de 18 años que presenten intolerancia o contraindicación a la metformina. También pueden administrarse en terapias combinadas con otros fármacos hipoglucemiantes orales (salvo iDPP-4) e incluso con insulina basal (en este último caso

excepto exenatida-LAR que no tiene la autorización, y semaglutida que no está aún comercializada).

### Eficacia

En comparación con placebo, todos los arGLP-1 reducen la HbA1c aproximadamente entre un 1-1,5% algo mayor los de acción larga (entre 1,3-2,2%)<sup>39</sup>. En comparación con las glitazonas, iDPP-4 e insulinas basales, han mostrado una superior reducción de la HbA1c. Aunque se dispone de una limitada información comparativa entre los distintos arGLP-1, una reciente revisión que incluía exenatida, exenatida-LAR, lixisenatida, liraglutida, dulaglutida y albiglutida, muestra que los arGLP-1 de acción corta ofrecen un mayor grado de control sobre la glucemia posprandial, mientras que los de acción larga lo hacen sobre la basal y la HbA1c. También se observó que las mayores reducciones de peso se obtienen con exenatida y liraglutida, y los que tienen una mejor tolerancia gastrointestinal son exenatida-LAR y albiglutida<sup>39</sup>.

### Seguridad

Los efectos adversos más comunes de los arGLP-1 son: náuseas (25-50%), vómitos (10-15%) y diarrea (8-15%), que mejoran en el transcurso del tratamiento.

**-Pancreatitis y cáncer pancreático:** existen estudios que han mostrado un aumento de riesgo de tumores pancreáticos en relación con el uso a largo plazo de los fármacos incretínicos<sup>8,23</sup> y sin embargo otros estudios observacionales<sup>17,40</sup> y metanálisis, no identificaron un mayor riesgo asociado a estos fármacos<sup>21,41</sup>. Como también se ha señalado, tanto la FDA como la EMA no han encontrado asociación causal<sup>24</sup>. No obstante, se siguen manteniendo las advertencias sobre el riesgo de pancreatitis y cáncer de páncreas en las fichas técnicas de estos medicamentos (iDPP-4 y arGLP-1) y, como con aquellos, **se recomienda no iniciar estas terapias en pacientes con antecedentes de pancreatitis, así como descartar pancreatitis en todo paciente en tratamiento con estos fármacos que presenten dolor abdominal.**

**-Cáncer de tiroides:** se han descrito tumores tiroideos de carácter benigno, así como cáncer tiroideo de células C en modelos experimentales con distintas moléculas de este grupo. En base al posible mecanismo de acción, mediado por la liberación de calcitonina, existe un hipotético riesgo potencial a largo plazo de incrementar el riesgo de cáncer medular de tiroides<sup>42,43</sup>. Por todo ello, las agencias reguladoras han incluido en la ficha técnica la advertencia sobre el posible riesgo de desarrollo de estos tipos de cánceres en humanos. **Se han de utilizar con precaución ante cualquier antecedente de enfermedad tiroidea y no están recomendados en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides ni de neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2A ó 2B.**

**-Insuficiencia hepática:** no se recomienda el uso de arGLP-1 en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh >9).

**-Enfermedad renal crónica:** existe poca experiencia de uso de los arGLP-1 en pacientes con ERC. No se debe utilizar en

pacientes con TFGe < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>27</sup>. Los efectos adversos gastrointestinales pueden ser más frecuentes en estos pacientes.

**- Seguridad cardiovascular (CV):** lixisenatida<sup>44</sup>, añadida a terapia convencional en pacientes con un evento de síndrome coronario agudo reciente, mostró un influencia neutra sobre los resultados cardiovasculares. Liraglutida<sup>45</sup> y semaglutida<sup>46</sup> añadidos a terapia estándar, redujeron de forma modesta pero significativa la variable combinada MACE-3P. Para considerar la validez externa de estos estudios, hay que recordar que la población incluida era de alto a muy alto riesgo CV. En el caso concreto de liraglutida, el perfil de paciente que obtuvo beneficios en el análisis por subgrupo en la variable principal es un paciente de menos de 60 años (preferentemente hombre) o más de 50 años con enfermedad CV establecida y/o ERC, con un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, con TFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, con una HbA1c de inicio > 8,3% y una evolución de enfermedad CV ≤ 11 años. Se ha de señalar que en el estudio de semaglutida se observó un inesperado incremento de riesgo de retinopatía que, aún, siendo estadísticamente no significativo, se ha de dilucidar su posible causa. Algunos de estos fármacos se han asociado a un discreto incremento de la frecuencia cardiaca con una traducción clínica aún no conocida.

**- Población anciana:** no se dispone de suficiente información en pacientes >75 años. **Las limitaciones de la función renal, la tolerancia gastrointestinal y la frecuente sarcopenia en este grupo de edad, hace que estos fármacos se hayan de utilizar con precaución.**

**- Hipoglucemias y ganancia de peso:** los arGLP-1 no causan hipoglucemia (salvo en terapia combinada con secretagogos o insulina) y su utilización conlleva una reducción de peso, que se estima entre un 1,5 y 3 Kg. Este efecto de reducción de peso es independiente de la presentación de náuseas ó vómitos<sup>10,47</sup>.

**- Reacciones adversas locales:** entre un 2 y un 10% de los pacientes pueden presentar reacciones adversas en el lugar de la administración (mayor frecuencia que con las insulinas). Se han descrito casos de abscesos, celulitis, nódulos subcutáneos y necrosis.

**- Seguridad a largo plazo:** se desconocen los efectos adversos, seguridad y eficacia en variables clínicas (morbi-mortalidad) con el uso a largo plazo de los arGLP-1.

### Papel en la práctica clínica

Los ar-GLP1 son una opción válida en terapia combinada con metformina en pacientes obesos (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) no ancianos de muy alto riesgo CV o enfermedad CV establecida. Teniendo en cuenta que los datos sobre seguridad a largo plazo aun plantean dudas.

**Se ha de valorar la suspensión del tratamiento con arGLP-1 en los casos en que no se logre una reducción adecuada de la HbA1c de al menos un 1% y de una reducción del peso corporal de al menos un 3% a los seis meses de tratamiento.**

## INHIBIDORES DE LOS CO-TRANSPORTADORES SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (iSGLT-2) canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina

Los iSGLT-2 son inhibidores competitivos reversibles y selectivos altamente potentes del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), por lo que reducen la reabsorción renal de glucosa y conducen a la excreción de glucosa en la orina. Este aumento en la eliminación de glucosa por la orina da lugar a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en pacientes con DM2, mejorando los niveles de glucosa plasmática, tanto en ayunas como posprandiales. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo glucosúrico depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFGe. El efecto de los iSGLT-2 es independiente de la función de las células beta, de la secreción de insulina y de la acción de la insulina, lo que contribuye a un bajo riesgo de provocar hipoglucemia.

### Indicaciones

Los iSGLT-2 están indicados en adultos en el tratamiento de la DM2 en monoterapia, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logren un control suficiente de la glucemia en pacientes en quienes el uso de metformina se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones. También está indicado como tratamiento complementario administrado con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando éstos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

### Eficacia

Reducen la HbA1c en torno al 0,5-1%<sup>10,48</sup>. Si bien no se disponen de suficientes ensayos clínicos comparativos, los datos actualmente disponibles señalan que hay pocas diferencias clínicamente significativas entre los fármacos. En monoterapia, la reducción de la HbA1c fue mayor con canagliflozina y menor con dapagliflozina. Las diferencias en la HbA1c fueron insignificantes en terapia dual<sup>49</sup>.

### Seguridad

Sus efectos adversos más frecuentes están relacionados con su mecanismo de acción:

- **Infecciones génito-urinarias:** aumentan el riesgo de infecciones del tracto urinario (4-6%), y las infecciones micóticas genitales (5-11%) (moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales), con más frecuencia en mujeres y en sujetos con antecedentes de infección recurrente. La mayoría de las infecciones son leves o moderadas y responden a los tratamientos habituales, y raramente obligan a la interrupción del tratamiento<sup>50,51</sup>.

- **Depleción de volumen:** los iSGLT-2 causan una modesta diuresis osmótica y poliuria, lo que puede provocar sínto-

mas relacionados con depleción de volumen, como hipotensión (este efecto podría ser beneficioso en pacientes diabéticos con hipertensión, pero podría ser un problema en pacientes vulnerables), alteraciones electrolíticas, síncope, fallo renal y un incremento del hematocrito, con el consiguiente aumento del riesgo de trombosis. Estas condiciones pueden afectar especialmente a adultos mayores que no regulan adecuadamente la ingesta hídrica<sup>52</sup>, pacientes con ECV o insuficiencia renal, pacientes de edad avanzada, o quienes están en terapia concomitante con diuréticos de asa o con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, situaciones en que hay que ser especialmente cuidadoso con el uso de estos fármacos<sup>53,54</sup>. 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 recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija y valorar la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina y canagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

- **Enfermedad renal aguda:** se han informado casos de lesión renal aguda posteriores a la comercialización, algunos que requirieron hospitalización y diálisis, en pacientes que recibieron canagliflozina o dapagliflozina. En aproximadamente la mitad de los casos la lesión renal aguda ocurrió dentro del mes de comenzar el tratamiento y la mayoría de los pacientes mejoraron después de dejarlo. Se recomienda antes de comenzar el tratamiento con canagliflozina o dapagliflozina, considerar los factores que pueden predisponer a los pacientes a sufrir una lesión renal aguda. Entre ellas, hipovolemia, ERC, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes como diuréticos, IECA, ARaII y AINE.

**Se recomienda evaluar la función renal antes de comenzar y controlarla periódicamente después,** al menos una vez al año y antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal. **Para funciones renales que se aproximen a una insuficiencia renal moderada, al menos 2 a 4 veces al año.** Si la función renal cae por debajo de un TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, debe interrumpirse el tratamiento con dapagliflozina y ajustar dosis de empagliflozina y canagliflozina y si TFGe < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, suspender empagliflozina y canagliflozina. Además, se recomienda considerar interrumpir el tratamiento temporalmente ante ingesta oral reducida, como enfermedad aguda o ayuno, o con pérdidas de líquidos como enfermedad gastrointestinal o exposición excesiva al calor. Si ocurre la lesión renal aguda, suspender inmediatamente el tratamiento<sup>55</sup>.

- **Enfermedad renal crónica: no debe iniciarse tratamiento con iSGLT-2 en pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.** Pacientes ya en tratamiento, con buena tolerancia, vigilar el la TFGe y si ésta desciende por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ajustar la dosis de iSGLT-2 (empagliflozina y canagliflozina) y suspender en caso de dapagliflozina. Si la TFGe se encuentra sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se suspenderá el tratamiento con empagliflozina y canagliflozina.

- **Población anciana:** debido a la experiencia terapéutica limitada en pacientes de  $\geq 75$  años, no se recomienda el inicio del tratamiento con dapagliflozina. En caso de empagliflozina, no se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes de  $\geq 85$  años. Además, esta población es especialmente vulnerable debido a la reducción de la sensación de sed y de la ingesta de líquidos, y por tener mayor probabilidad de presentar una función renal alterada y/o de estar en tratamiento con medicamentos antihiper-tensivos que puedan provocar cambios en la función renal, como IECA y ARA II.

- **Insuficiencia hepática:** no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En caso de insuficiencia hepática (IH) grave, no se recomienda canagliflozina ni empagliflozina.

- **Seguridad cardiovascular:** aún no han finalizado los estudios de seguridad CV de estos fármacos, con la excepción de empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME). En este estudio, empagliflozina en pacientes con DM2 y enfermedad CV clínica, mostró una reducción de muertes por causas CV y de muertes por cualquier causa cuando se añadió al tratamiento habitual<sup>56</sup>. Empagliflozina también se asoció con una reducción significativa en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca congestiva<sup>57</sup>. Por ello, la FDA ha aprobado la indicación para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en personas adultas con DM2 que presenten ECV<sup>58</sup>.

- **Fracturas óseas:** se ha observado un leve incremento de fracturas en los pacientes tratados con canagliflozina. Aunque no se ha establecido la relación causal de dicho efecto, podría deberse a un aumento de las caídas a consecuencia de la depleción de volumen y al aumento de la excreción de calcio que potencialmente podría reducir la densidad mineral ósea<sup>59</sup>.

- **Cetoacidosis:** se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con iSGLT-2, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización. Hasta el momento no ha podido establecerse el mecanismo subyacente. Se recomienda realizar determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con este grupo de fármacos que desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico<sup>60</sup>.

- **Amputación no traumática en miembros inferiores:** en un ensayo clínico se ha detectado un aumento del riesgo de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en el grupo de pacientes tratados con canagliflozina, independientemente de la existencia o no de factores de riesgo predisponentes. Hasta el momento se desconoce el mecanismo causal de estos eventos, pero se considera que la deshidratación y la depleción de volumen podrían desempeñar un papel importante en su desarrollo. La evaluación de este riesgo sigue en curso<sup>61</sup>.

- **Hipoglucemias y reducción de peso:** debido a su mecanismo de acción, es esperable que el riesgo global de hipoglucemia sea bajo<sup>10</sup>, salvo que se combinen con secretagogos o insulina. Además, la excreción de glucosa por la orina desencadena

una pérdida de calorías, que se asocia a una pérdida de grasa corporal y a una reducción de peso corporal<sup>48,62</sup>, observándose descensos de 1,8 - 2 kg.

- **Tensión arterial:** la glucosuria observada con los iSGLT-2 se ve acompañada por una leve diuresis y natriuresis transitoria, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial<sup>62,63, 64, 65, 66, 67,68, 69</sup>.

- **Seguridad a largo plazo:** se desconocen los efectos adversos a largo plazo del uso de los iSGLT-2. En el plan de riesgos de la EMA se recomienda vigilar la aparición de tumores de vejiga, próstata y mama. Aunque no es probable que haya una relación causal entre dapagliflozina y cáncer de vejiga, como medida de precaución no se recomienda su uso concomitante con pioglitazona.

### Papel en la práctica clínica

En monoterapia y en terapia combinada constituyen una opción más a los fármacos actualmente disponibles, especialmente en aquellos pacientes que presenten obesidad y/o riesgo significativo de hipoglucemia. Pueden también influir favorablemente para la indicación de los iSGLT-2 (empagliflozina) los antecedentes personales de muy alto riesgo CV o ECV establecida.

### Conclusión

**No se ha entender que estos nuevos fármacos (iDPP-4, arGLP-1 e iSGLT-2) sustituyen a los clásicos (metformina, sulfonilureas y glitazonas), sino que aportan nuevas opciones de tratamiento farmacológico para los pacientes con DM2**, permitiendo con ello una mejor personalización del plan terapéutico en función de la situación particular de cada paciente. Los tres grupos constituyen una opción razonable como fármacos de segunda línea, al igual que las sulfonilureas (preferentemente gliclazida), metiglinidas (repaglinida), glitazonas (pioglitazona) y, en algunos casos, insulina. El profesional clínico, previa selección del fármaco guiada por las circunstancias concretas del paciente (años de evolución de la enfermedad, antecedentes personales de ECV, riesgo de hipoglucemias, etc.), ha de ponderar los riesgos y los beneficios de cada opción (seguridad, eficacia, conveniencia, preferencias y coste), compartiendo la decisión última con el paciente, y no olvidando la relevancia de la intervención con las medidas higiénico-dietéticas, la educación terapéutica diabetológica y el abordaje integral del riesgo vascular.

**Tabla 1. Grupos de antidiabéticos no insulínicos.** (adaptada por Ángela Gutiérrez y Ana Hernández de "Management of Hyperglycemia in Tipe 2 Diabetes. Diabetes Care 2015;38; 140-149).

PRINCIPIO ACTIVO	MG	MECANISMO	FISIOPATOLOGIA	VENTAJAS	EFFECTOS ADVERSOS	COSTE
<b>BIGUANIDAS</b>						
<b>METFORMINA</b>	1000	Activa AMP kinasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↓ Producción hepática de glucosa</li> <li>· ↓ Resistencia a insulina en hígado y tej periféricos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Amplia experiencia</li> <li>· No hipoglucemia</li> <li>· ↓ ECV (UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Efectos gastrointestinales (diarrea, molestias abdominales)</li> <li>· Acidosis láctica (raro)</li> <li>· Déficit Vit B12</li> </ul>	Bajo
	850					
<b>SULFONILUREAS</b>						
<b>GLICLAZIDA</b>	30 60	Cierran canales de K sensibles a ATP en las células beta pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↑ secreción de insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Amplia experiencia</li> <li>· ↓ riesgo complicaciones microvasculares (UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipoglucemia (sobre todo glibenclamida)</li> <li>· ↑ peso (menor con Glimepirida y gliclazida)</li> <li>· Larga duración</li> </ul>	Bajo
<b>GLIMEPIRIDA</b>	2 4					
<b>GLIPIZIDA</b>	5					
<b>GLISENTIDA</b>	5					
<b>GLIBENCLAMIDA</b>	5					
<b>GLINIDAS</b>						
<b>REPAGLINIDA</b>	0,5 1 2	Cierran canales de K sensibles a ATP en las células beta pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↑ secreción de insulina</li> <li>· Secretagogos de acción rápida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↓ picos posprandiales glucosa</li> <li>· Flexibilidad toma (inicio rápido y duración breve. Sólo tomar si come)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipoglucemia (&lt; intensidad y duración que SU)</li> <li>· ↑ peso</li> <li>· Horario toma frecuente</li> </ul>	Bajo
<b>NATEGLINIDA</b>	60 120 180					
<b>GLITAZONAS</b>						
<b>PIOGLITAZONA</b>	15 30	Activa los receptores nucleares específicos (PPAR-γ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↑ Sensibilidad a la insulina</li> <li>· Inhibe producción hepática de glucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· No hipoglucemia</li> <li>· Durabilidad</li> <li>· ↑ HDL-c</li> <li>· ↓ TG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↑ peso</li> <li>· Edema/IC</li> <li>· Fracturas (sobre todo en mujeres)</li> <li>· ↑ LDL-c</li> <li>· Cáncer de vejiga</li> <li>· Fallo hepático</li> </ul>	Moderado
<b>INHIBIDORES ALFA GLUCOSIDASAS</b>						
<b>ACARBOSA</b>	50 100	Inhiben las alfa glucosidasas intestinales (↓ absorción de HC complejos en intestino)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Enlentece la absorción/digestión intestinal de hidratos de carbono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· No hipoglucemia</li> <li>· ↓ picos posprandiales glucosa</li> <li>· No sistémico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Discreta ↓ HbA1c</li> <li>· Frecuentes molestias gastrointestinales (flatulencias, diarrea)</li> <li>· Horario toma frecuente</li> <li>· Acarbosa puede ↑ las transaminasas</li> </ul>	Bajo
<b>MIGLITOL</b>	50 100					
<b>IDPP4</b>						
<b>SITAGLIPTINA</b>	100	Inhiben la actividad DDP-4, incrementando actividad postprandial de las concentraciones de incretinas (GLP-1, GIP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↑ Secreción de insulina (glucosa dependiente)</li> <li>· ↓ Secreción de glucagón (glucosa dependiente)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· No hipoglucemia</li> <li>· Bien tolerados</li> <li>· ↓ Glucosa basal y posprandial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Angioedema / urticaria y otros efectos dermatológicos mediados inmunológicamente</li> <li>· ¿Pancreatitis aguda/cáncer páncreas?</li> <li>· ↑ Aumento hospitalizaciones por IC</li> <li>· ↑ Transaminasas / hepatitis y fallo hepático</li> </ul>	Alto
<b>VILDAGLIPTINA</b>	50					
<b>SAXAGLIPTINA</b>	5 2,5					
<b>LINAGLIPTINA</b>	5					
<b>ALOGLIPTINA</b>	6,25 12,5 25					
<b>Ar GLP1</b>						
<b>EXENATIDA</b>	5 10	Activan receptores GLP1	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↑ Producción y secreción de insulina (glucosa dependiente)</li> <li>· ↓ Secreción de glucagón</li> <li>· Retarda el vaciamiento gástrico</li> <li>· ↑ Saciedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· No hipoglucemia</li> <li>· ↓ picos posprandiales glucosa</li> <li>· ↓ Peso</li> <li>· ↓ Algunos FRCV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Frecuentes efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)</li> <li>· ↑ Frecuencia cardíaca</li> <li>· ¿Pancreatitis aguda/cáncer páncreas?</li> <li>· Hiperplasia células C / tumor medular de tiroides en animales</li> <li>· Reacciones adversas locales (2-10%)</li> </ul>	Muy alto
<b>EXENATIDA LAR</b>	2					
<b>LIRAGLUTIDA</b>	6					
<b>LIXISENATIDA</b>	10					
<b>ALBIGLUTIDA</b>	30					
<b>DULAGLUTIDA</b>	0,75					
<b>Inh SGLT2</b>						
<b>CANAGLIFLOZINA</b>	100 300	Inhibe SGLT2 en túbulos renales proximales	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Bloquea la reabsorción de glucosa por el riñón, produciendo glucosuria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· No hipoglucemia</li> <li>· ↓ Peso</li> <li>· ↓ Presión sanguínea</li> <li>· Efectivo en todas las etapas de la diabetes</li> <li>· ↓ Glucosa basal y posprandial</li> <li>· Posible efecto cardioprotector si ECV (solo empaglifozina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↑ infecciones genitourinarias</li> <li>· Poliuria</li> <li>· Depleción volumen / hipotensión / mareos</li> <li>· ↑ LDL-c</li> <li>· ↑ transitorio de creatinina</li> <li>· Alerta seguridad por fracturas patológicas</li> <li>· Amputación no traumática en miembros inferiores(?)</li> <li>· Cetoacidosis</li> </ul>	Alto
<b>DAPAGLIFLOZINA</b>	5 10					
<b>EMPAGLIFLOZINA</b>	10					

# BIBLIOGRAFÍA

1. Marcelino-Rodríguez I, Elosua R, Perez MC et al. On the problem of type 2 diabetes-related mortality in the Canary Islands, Spain. *The DARIOS Study*. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;111:74-82.
2. Orozco-Beltran D, Sanchez E, Garrido A, Quesada JA, Carratala-Munuera MC, Gil-Guillen VF. Trends in Mortality From Diabetes Mellitus in Spain: 1998-2013. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-1589.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1565-1576.
5. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-591.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB 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(1):140-149.
7. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Eur J Intern Med* 2009;20 Suppl 2:S303-S308.
8. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):7-18.
9. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Marini C. Testing the therapeutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2014;5(1):341-344.
10. Drugs for type 2 diabetes. *Treat Guid Med Lett* 2014;12(139):17-24.
11. 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(14):1410-1418.
12. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696-1705.
13. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206.
14. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(12):1061-1072.
15. Comunicación dirigida a Profesionales Sanitarios sobre la asociación de saxagliptina Onglyza® con reacciones graves de hipersensibilidad y pancreatitis aguda. 2012 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettre-aux-professionnels-de-sante/Onglyza-saxagliptine-Risque-de-reaction-d-hipersensibilite-grave-et-de-pancreatite-aigue-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
16. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013;36(7):2118-2125.
17. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010;33(11):2349-2354.
18. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173(7):534-539.
19. Faille JL, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Bluy D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014;348:g2780.
20. Azoulay L, Filion KB, Platt RW et al. Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016;176(10):1464-1473.
21. Li L, Shen J, Bala MM 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.
22. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(1):48-56.
23. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141(1):150-156.
24. Egan AG, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370(9):794-797.
25. Tkac I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016.
26. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Ficha Técnica disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. 2016
27. Gomez-Huelgas R, Martinez-Castelao A, Artola S, Gorriz JL, Menendez E. [Treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica]. *Med Clin (Barc)* 2014;142(2):85-10.
28. U.S Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring (MD): US Food and Drug Adm, 2, 8. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf> [último acceso: 03/11/2016].
29. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. PMP/EWP/1080/00 Rev.1. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf) [último acceso: 11/12/2016].
30. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-1326.
31. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327-1335.
32. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(3):232-242.
33. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:57.
34. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK et al. A Multicenter Observational Study of Incretin-Based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;374(12):1145-1154.
35. 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 >=75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):55-64.
36. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von EM, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382(9902):1413-1423.
37. Salvo F, Moore N, Arnaud M et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i2231.
38. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm507971.htm>
39. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(4):317-332.
40. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(6):559-566.
41. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiorelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):269-275.
42. Bjerre KL, Madsen LW, Andersen S et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010;151(4):1473-1486.
43. Madsen LW, Knaf JA, Gotfredsen C et al. GLP-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells via the GLP-1 receptor and not associated with RET activation. *Endocrinology* 2012;153(3):1538-1547.
44. Pfeifer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-2257.
45. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-322.
46. Marso SP, Bain SC, Consoi A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016.
47. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:o7771.
48. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
49. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e009417. doi:10.1136/bmjopen-2015-009417.
50. Rosenstock J, Seman JL, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:1154-60.
51. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24.
52. Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 37-48.
53. Handelsman V. Potential Place of SGLT2 Inhibitors in Treatment Paradigms for Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Pract* 2015;21(9):1054-1065.
54. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes Drug Design, Development and Therapy 2014;8 1335-1380.
55. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm507426.pdf>.
56. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(2015), pp. 2117-2128.
57. Fitchett B, Zinman C, Wanner, EMPA-REG OUTCOME trial investigators, 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*, 37 (2016), pp. 1526-1534.
58. FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm531517.htm>
59. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM462521.pdf>
60. [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_02-gliptinas.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_02-gliptinas.pdf).
61. [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_10-canagliflozina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_10-canagliflozina.pdf).
62. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2013;13:58.
63. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy in drug naïve patients with type 2 diabetes: a randomised, 24 week, double blind, placebo controlled, parallel group, trial with sitagliptin as active comparator. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208-219. [PubMed].
64. Haering H U, Merker L, Seewaldt Becker E, et al. Empagliflozin as add on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24 week, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650-1659. [PubMed].
65. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24 week, randomized, placebo controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:147-158. [PubMed].
66. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78 week randomized, double blind, placebo controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:936-948. [PubMed].
67. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses and no increased hypoglycemia with empagliflozin added on to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815-1823. [PubMed].
68. Barnett AH, Mithal A, Manasseh J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369-384. [PubMed].
69. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420-428. [PubMed].

**Autores:** José Juan Alemán Sánchez (médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria), Ángela Gutiérrez Pérez (médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria).

Comité Editorial:			
<b>Presidenta</b>	Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación)	<b>Vocales</b>	Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica) Nuria Bañón Morón (Farmacéutica) José Luis Castellano Cabrera (Médico de Familia) Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica) Elena López Muñoz (Farmacéutica) Ángela Martín Morales (Farmacéutica)
		<b>Coordinadora</b>	Erika Montes Gómez (Médico de Familia)

