

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL POSICIONAMIENTO DE LOS ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS (ADNI) EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Enero 2018 (actualización enero 2020)

Autoría de la actualización: Grupo de trabajo para el posicionamiento de ADNI

Visitación Álvarez de Frutos. J. S. de Endocrinología y Nutrición. H. U. Guadalajara

Jaime Aranda Regules. Director Médico. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca

Benito Blanco Samper. J. S. de Endocrinología y Nutrición. H. N. S. P. Talavera de la Reina

Francisco Botella Romero. J. S. de Endocrinología y Nutrición. C. H. U. Albacete

Dulce María Calderón Vicente. J. S. de Endocrinología y Nutrición. H. V. L. Cuenca

María Belén de la Hija Díaz. Farmacéutica de A. P. G. A. I. Talavera de la Reina

José López López. J. S. de Endocrinología y Nutrición. C. H. de Toledo

José Manuel Paredero Domínguez. Farmacéutico de A. P. G. A. I. Guadalajara

Juan Pablo Pérez Veiga. J. S. Atención Farmacéutica. Dir. Gral. Asistencia Sanitaria

Pedro José Pines Corrales. F.E.A. de Endocrinología y Nutrición. C.H.U. Albacete

Juan Carlos Valenzuela Gámez. J. Área de Farmacia. Dir. Gral. Asistencia Sanitaria.

Natalia Valles Fernández. Directora General de Atención Primaria.

1. Introducción

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con ADNI incluye un amplio conjunto de fármacos que en función de sus mecanismos de acción se pueden agrupar de la siguiente forma¹:

- Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena:
 - Biguanidas: **metformina (MET)**.
 - Tiazolidindionas: **pioglitazona (PIO)**
- Aumento de la secreción/liberación de insulina endógena:
 - **Sulfonilureas (SU)**
 - Meglitinidas: **repaglinida (REP)**
- Reducción de la absorción digestiva de glucosa:
 - Inhibidores de las alfa-glucosidasas.
 - Fibra vegetal y derivados.
- Potenciadores del efecto incretina
 - **Inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4)**
 - **Análogos de GLP-1 (aGLP-1)**
- Inhibidores de la recaptación renal de glucosa
 - **Inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2)**

La búsqueda de fármacos que permitiesen un mejor control glucémico del paciente con diabetes tipo 2, unido a un menor riesgo de hipoglucemias y de otros efectos secundarios, promovió la intensa investigación en **nuevos grupos farmacoterapéuticos**. La irrupción en el mercado a partir del año 2007 de estos nuevos grupos ha supuesto un impacto presupuestario de primer orden.

Así en el **SESCAM** durante el periodo **2008-2018** el coste anual por paciente tratado con ADNI ha experimentado un incremento de 104 a **387 euros**, y el coste total anual del subgrupo ha pasado de **11 a 54 millones de euros**. En este periodo, el número de pacientes tratados ha crecido un 36 %, registrándose a lo largo del 2018 un total de **140.242 pacientes tratados**.

El objetivo de este consenso ha sido revisar la **evidencia** disponible sobre los beneficios y riesgos que pueden aportar los diferentes fármacos hipoglucemiantes, con el fin de fundamentar **recomendaciones** que puedan ser útiles para hacer la mejor selección posible.

Existen numerosas guías, protocolos y recomendaciones ²⁻⁷ acerca del manejo farmacológico más adecuado de la diabetes mellitus tipo 2, que incluyen algoritmos de tratamiento farmacológico con diferentes grupos de pacientes. Todas las recomendaciones coinciden en los siguientes puntos:

- Importancia de las **medidas no farmacológicas** (recomendaciones de dieta sana, actividad física, hábitos de vida saludables y educación terapéutica).
- **Tratamiento escalonado** con la **metformina**, como primera opción en monoterapia o terapia combinada.
- Las **sulfonilureas** y la **pioglitazona** mantienen su posición como tratamientos recomendados a la hora de combinarse con metformina, cuando no se alcanzan los objetivos deseados en monoterapia.
- La **repaglinida**, con un mecanismo de acción similar a las SU, es útil en pacientes con ingestas irregulares o con insuficiencia renal grave.
- Los **iDPP4**, **iSGLT2** y **aGLP1**, **son opciones alternativas en determinados subgrupos de pacientes.**
- El **tratamiento con insulina** es una alternativa en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

La **American Diabetes Association (ADA)** ², que de manera anual aporta una actualización de la evidencia disponible en el manejo de la diabetes, en su algoritmo refiere ventajas e inconvenientes de cada uno de los grupos. Recoge como criterio de selección del tratamiento farmacológico que éste debe estar orientado al paciente, teniendo en cuenta consideraciones sobre eficacia, enfermedad cardiovascular establecida, riesgo de hipoglucemia, impacto en el peso, efectos renales, potenciales efectos adversos, coste y preferencias de los pacientes.

Destaca por su rigor metodológico, y por la aplicación de criterios de eficiencia, la directriz para el manejo de la diabetes tipo 2 en adultos del **NICE británico**³, la cual añade criterios de selección específicos para determinados grupos de fármacos:

- La prescripción de **pioglitazona** requiere previamente evaluar cuidadosamente los riesgos de insuficiencia cardiaca, cáncer de vejiga o fracturas óseas.
- El uso de **iSGLT2** se considera en monoterapia o terapia combinada, tras haber contemplado otras alternativas (incluyendo las SU)
- La utilización de **aGLP-1** en combinación con **MET y SU** sólo se considera una opción si la **terapia triple con MET y dos ADNI orales**, no es eficaz, no es tolerada o está contraindicada, para los adultos con diabetes tipo 2 con:
 - $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ y problemas médicos psicológicos u otros específicos asociados con la obesidad.
 - $IMC < 35 \text{ kg/m}^2$ para los que la terapia de insulina podría tener implicaciones importantes en el trabajo o en los que la pérdida de peso beneficiaría otras comorbilidades significativas relacionadas con la obesidad.

La continuación del tratamiento se condiciona al cumplimiento de los objetivos terapéuticos a los 6 meses (disminución de peso $\geq 3\%$ y de HbA1c $\geq 1\%$)

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, ha publicado 10 **Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT)**⁷ en relación con nuevos antidiabéticos (alogliptina, empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, dulaglutida, albiglutida, **semaglutida, y ertugliflozina**, solos o en asociación). Estos IPT, que tienen un carácter vinculante para el Sistema Nacional de Salud, posicionan a estos nuevos fármacos de la siguiente forma:

- **Monoterapia:** no son una opción terapéutica, salvo los iSGLT-2 que se contemplan en una tercera línea (cuando el resto de antidiabéticos no sean adecuados)
- **Terapia combinada doble:** alternativas en los casos de intolerancia o contraindicación a MET y SU.
- **Terapia combinada triple con MET y SU:** alternativa a la insulinización cuando ésta no sea apropiada.

El **posicionamiento preferente de las SU**, se debe a su amplia experiencia de uso y bajo coste, su elevada eficacia hipoglucemiante, y haber mostrado reducir las complicaciones microvasculares (UKPDS33). Es importante resaltar que existen importantes diferencias en el perfil de seguridad entre ellas, siendo de las comercializadas en España, glibenclamida y glibenclamida las que se asocian con mayores efectos secundarios: hipoglucemias, aumento de peso y riesgo cardiovascular. Estos efectos adversos se han mostrado mucho menores con gliclazida, glimepirida y glipizida en parte debido a la escasa afinidad de estas SU por sus receptores extrapancreáticos y a la ausencia de metabolitos activos (salvo glimepirida, que tiene un metabolito débilmente activo)¹. En el caso de la **gliclazida**:

- Varios metaanálisis la han destacado del resto por sus ventajas en cuanto a riesgo bajo de hipoglucemias (semejante al de otros antidiabéticos) y mortalidad^{1, 8-12}.
- En el estudio EASYDia¹³, en práctica clínica real, no controlado, con 7.170 pacientes de 8 países, además de confirmar la elevada eficacia de gliclazida en la reducción de la glucemia, en pacientes nuevos, cambios de tratamiento e intensificaciones (1,78 % de reducción media de la HbA1c en 6 meses), también confirmó su perfil diferencial respecto al peso (perdida registrada media de 1,3 kg) y su incidencia baja de hipoglucemias (solo 4 episodios graves)
- En el estudio ADVANCE¹⁴, el control intensivo de la glucemia con gliclazida se asoció a un descenso de la albuminuria y de la incidencia o empeoramiento de la enfermedad renal terminal.
- Se ha posicionado de forma preferente en diferentes guías y recomendaciones nacionales e internacionales (no en EEUU pues no se encuentra comercializada)¹⁵.

Tras la retirada de la rosiglitazona, las agencias reguladoras de Estados Unidos (FDA) y de la Unión Europea (EMA), emitieron directrices^{16,17}, que obligan a los hipoglucemiantes que se comercializan a aportar información exhaustiva sobre su seguridad cardiovascular. Ello se traduce en numerosos estudios que responden a una pregunta concreta: **¿es seguro para los pacientes de alto riesgo cardiovascular administrar este fármaco?** y que como variable primaria utilizan una variable combinada relacionada con eventos cardiovasculares mayores (MACE), que incluye entre las variables individuales, la mortalidad cardiovascular. Planteados como estudios de no inferioridad, su objetivo no es comparar eficacia, por lo que el brazo al que se ha administrado placebo, debe ser controlado de la misma manera que el tratado con el medicamento, permitiéndose cambios de tratamiento hipoglucemiante tras un periodo inicial (12 semanas). Los estudios publicados¹⁸⁻²⁹ de los ADNI actualmente comercializados se refieren en la siguiente tabla:

ADNI	Ensayo seguridad CV			resultados: HR (IC 95%)	
	nombre	n	años	MACE	mortalidad CV
Sitagliptina	TECOS	14.735	3	0,98 (0,89-1,12)	1,03 (0,89-1,19)
Saxagliptina	SAVOR-TIMI35	16.492	2	1,00 (0,89-1,08)	0,95 (0,80-1,12)
Alogliptina	EXAMINE	5.380	1.5	0,96 (<1,16)	0,85 (0,66-1,10)
Linagliptina	CARMELINA	6.979	2.2	1,02 (0,89-1,17)	0,98 (0,78-1,22)
Empagliflozina	EMPA-REG	7.020	3	0,86 (0,75-0,99)	0,62 (0,49-0,77)
Canagliflozina	CANVAS + CANVAS-R	10.142	3,6	0,86 (0,75-0,97)	0,87 (0,72-1,06)
Dapagliflozina	DECLARE-TIMI	17.160	4.2	0,93 (0,84-1,03)	0,98 (0,82-1,17)
Exenatida semanal	EXSCEL	14.520	3.2	0,91 (0,83-1,00)	0,88 (0,76-1,02)
Lixisenatida	ELIXA	6.068	2.1	1,02 (0,89-1,17)	1,03 (0,87-1,22)
Liraglutida	LEADER	9.340	3.8	0,87 (0,78-0,97)	0,78 (0,66-0,93)
Dulaglutida	REWIND	9.901	5,4	0,88 (0,79-0,99)	0,91 (0,78-1,06)
Semaglutida	SUSTAIN-6	3.927	2	0,75 (0,58-0,95)	0,98 (0,65-1,48)

Tal como se observa en la tabla, los estudios publicados han confirmado la seguridad cardiovascular de los distintos ADNI. Además han aportado la siguiente información:

- Varios **iSGLT-2** y **aGLP-1** han mostrado beneficios en la variable **MACE** en poblaciones de alto riesgo cardiovascular, aunque sólo **liraglutida** y **empagliflozina** han mostrado reducciones significativas de la mortalidad cardiovascular. En relación con la magnitud de estos beneficios y su relevancia clínica no existe consenso. Los estudios presentan limitaciones relacionadas con su diseño y sus modificaciones, con la comparabilidad de los grupos (glucemia, tensión arterial, lípidos, peso), con la falta de consistencia de los resultados de las variables individuales, y con la falta de beneficio en determinadas regiones geográficas (Europa, EEUU)³⁰⁻³³. El modo de acción que puede generar el beneficio cardiovascular en los diferentes fármacos no se conoce.
- Existe consistencia en los beneficios observados para los **iSGLT2** en la variable de **hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca**. Por el contrario dentro de los **iDPP4**, la **saxagliptina** en el estudio SAVOR mostró un aumento significativo de hospitalización por insuficiencia cardiaca.
 - La **dapagliflozina** en el estudio DAPA-HF, mostró beneficio en población diabética y no diabética con insuficiencia cardiaca³⁴.
- Los **iSGLT-2** han mostrado un beneficio potencial sobre la **función renal** en los estudios de seguridad. No obstante por depender su eficacia hipoglucemiante de la función renal e

y por el mayor riesgo de reacciones adversas asociadas a la depleción de volumen, las fichas técnicas de los iSGLT-2 no recomiendan iniciar tratamientos en pacientes con $FGe < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

- La canagliflozina en el estudio CREDENCE ha mostrado beneficio en pacientes con enfermedad renal diabética³⁵.
- Los **iSGLT2** se han asociado a una incidencia elevada de **infecciones genitales**, habiéndose alertado de casos raros, potencialmente mortales, de gangrena de Fournier. Se han notificado casos graves de **cetoacidosis diabética** asociados a su uso, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización. En particular la canagliflozina se asoció en los estudios CANVAS a **riesgo de fracturas y amputaciones** de extremidades inferiores (principalmente dedos de los pies).
 - Ertuglifozina también se ha asociado en un estudio a un riesgo 1,2-1,6 veces mayor de amputación de extremidades inferiores.
- Respecto a los aGLP-1, además de incertidumbres sobre su seguridad a largo plazo, en el caso de la semaglutida, en el estudio SUSTAIN-6, se incrementó el riesgo de complicaciones de la **retinopatía diabética** (3,0% vs 1,8 %). Esto se observó en pacientes en tratamiento con insulina y retinopatía diabética conocida.

Previamente a los estudios anteriores, la **pioglitazona** también mostró su seguridad cardiovascular en el estudio PROActive publicado en el año 2005, con un periodo de seguimiento de 2,8 años, en 5.238 pacientes con enfermedad cardiovascular (HR 0,90; 0,80-1,02) y beneficio significativo en una variable secundaria que incluía mortalidad, IAM no fatal e ictus (HR 0,84; 0,72-0,98). Por el contrario, aumentó la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca, aunque no de mortalidad.³⁶

- El beneficio en una variable compuesta que contiene IAM e ictus, también fue significativo en pacientes resistentes a la insulina con isquemia transitoria o ictus recientes (estudio IRIS, HR 0,76; 0,62-0,93).³⁷

Finalmente resulta particularmente relevante la evidencia sobre la seguridad cardiovascular de las **SU**, aportada por la publicación del estudio CAROLINA, con seguimiento de 6 años, en el que se comparaba directamente la linagliptina con la **glimepirida**.³⁸

2.- Principios generales del tratamiento farmacológico.

Las decisiones relativas al tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2, deben estar fundamentadas **para cada paciente**, en cada uno de los siguientes criterios:

- Objetivo terapéutico, edad y tiempo de evolución de la diabetes.
- Comorbilidades, **complicaciones de la diabetes** y función renal.
- Información fiable y clínicamente relevante sobre beneficios y riesgos asociados a cada uno de los fármacos.
- Valoración de la respuesta individual al tratamiento a los 3-6 meses de su inicio. En caso de falta de respuesta, se suspenderá y/o se modificará el tratamiento.
- Valoración de forma continuada de la respuesta y de la adherencia al tratamiento.
- Coste incremental del tratamiento respecto a otras alternativas disponibles.

En relación con los objetivos terapéuticos en el paciente diabético, se recomienda:

- a) En fases tempranas de la enfermedad, debe plantearse el objetivo de conseguir la **remisión de la enfermedad** y de que esta se mantenga por el mayor tiempo posible sin necesidad de tratamiento hipoglucemiante.

Para ello pueden valorarse y ofrecerse a los pacientes intervenciones dietéticas intensivas, con pérdidas de peso superiores a los 5-10%, seguidas de cambios de estilo de vida y monitorización del paciente.

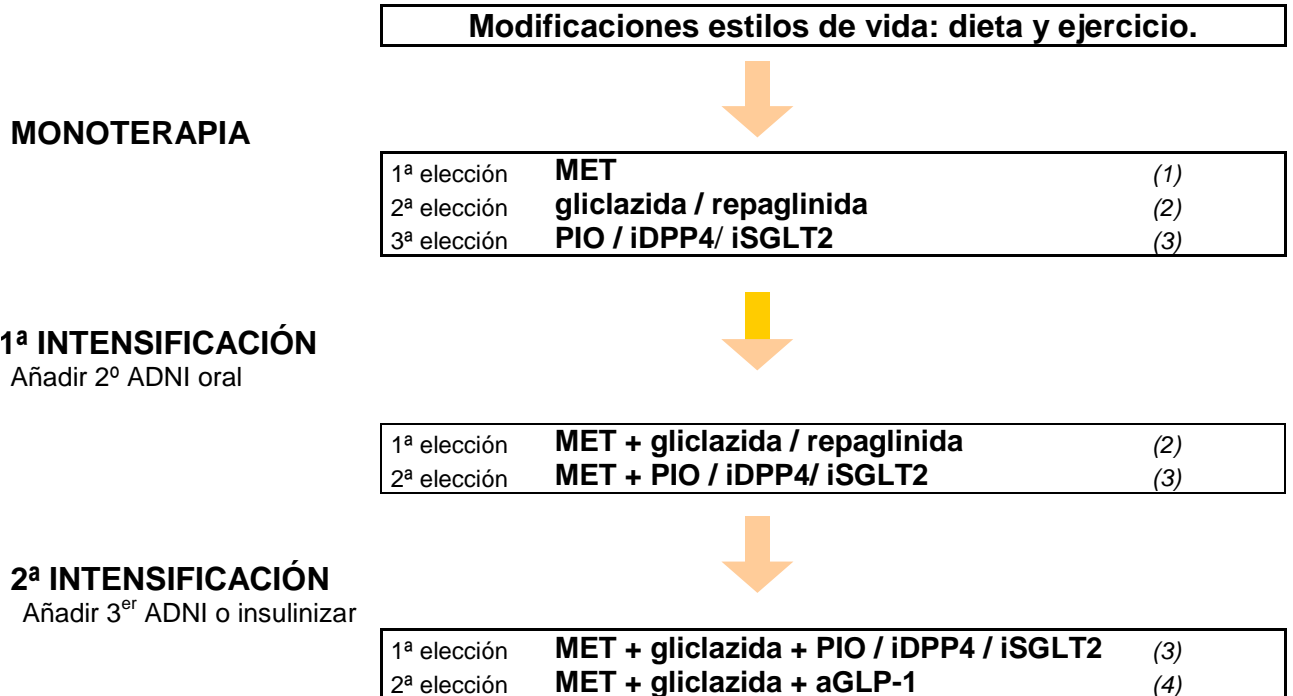
- b) Los pacientes de diagnóstico reciente, con buena expectativa de vida e implicados en sus cuidados, son los que más se benefician, siempre a largo plazo, del **control intensivo de la glucemia** con objetivos de HbA1c \leq 6,5-7%.

Un control menos intensivo (HbA1c \leq 7,5-8%) es apropiado para pacientes con diabetes de larga duración y dificultad para alcanzar los objetivos glucémicos.

En los pacientes con menor expectativa de vida (ancianos frágiles o con condiciones crónicas como insuficiencia renal terminal, insuficiencia cardíaca, demencia, EPOC o cáncer), el objetivo del tratamiento debe ser prevenir los síntomas de hiperglucemia más que alcanzar unas determinadas cifras de HbA1c

- c) En todo caso, para la **reducción de la morbimortalidad cardiovascular** en el paciente diabético, el objetivo debe ser el adecuado control de todos los factores de riesgo, con la intervención continuada sobre los estilos de vida (dieta, ejercicio y deshabituación tabáquica) y la **terapia farmacológica de comorbilidades**: hipertensión, dislipemias, aterosclerosis, arritmias, e insuficiencia cardíaca.

3.- Algoritmo de selección de ADNI.



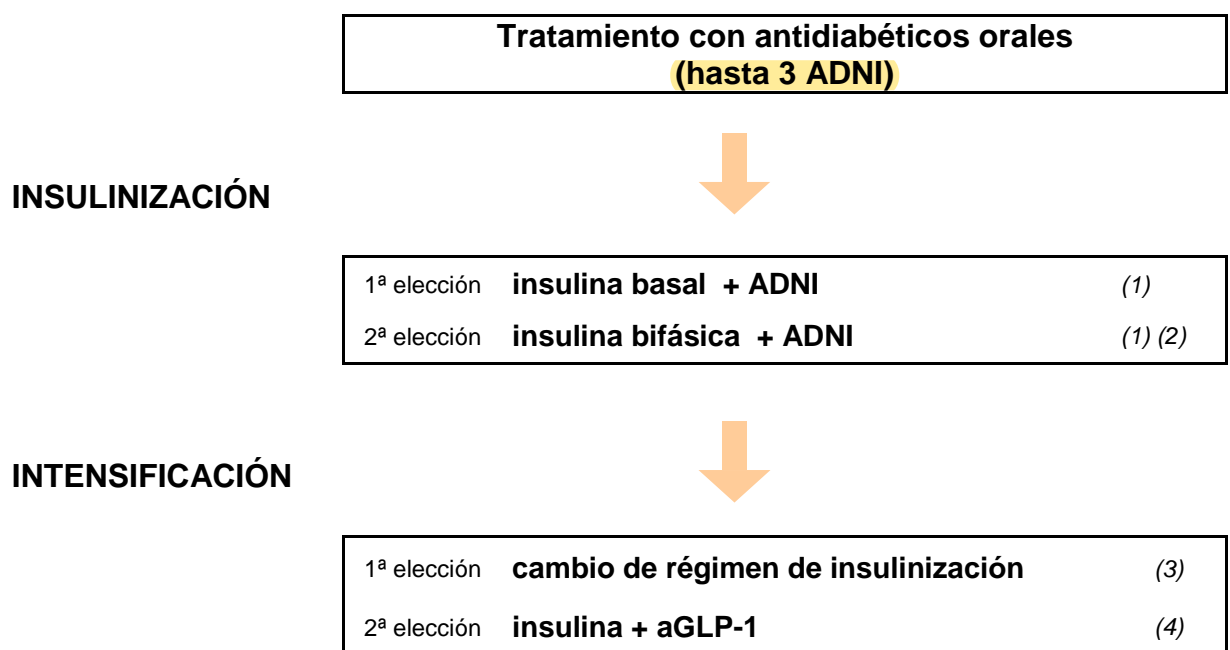
- (1) La **metformina** es claramente de elección, salvo si $TFGe < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o efectos gastrointestinales intolerables. No está contraindicada en caso de insuficiencia cardíaca o hepática controladas.
- (2) La **gliclazida** es el secretagogo de elección por su perfil de seguridad y eficacia, como alternativa a metformina o en asociación. En caso de $TFGe < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o ingestas irregulares, es preferible el uso de **repaglinida**. Pueden valorarse **otras alternativas** terapéuticas en los pacientes más frágiles, con mayor riesgo de hipoglucemias, **con enfermedad renal diabética**, con evento cardiovascular previo o en los pacientes con sospecha de reserva pancreática baja.

(3)

.Individualizar a partir de riesgos y beneficios esperables en paciente.	iDPP-4	iSGLT-2	PIO
Insuficiencia cardíaca (IC).	Riesgo saxagliptina	Possible beneficio.	Contraindicado.
AIT o ictus previo.			Possible beneficio.
Enfermedad renal.		Possible beneficio. No recomendado iniciar si $FGe < 60$ por pérdida de eficacia y riesgos.	
Paciente > 65 años.		Riesgo de efectos adversos por hipovolemia.	Riesgo de IC, fracturas y cáncer de vejiga.
Mujeres con riesgo de fractura.			No recomendado.
Riesgo de infecciones genitales.		Riesgo elevado.	
Riesgo de amputaciones (pie diabético, enfermedad arterial periférica y neuropatía periférica).		Requiere precaución.	
Riesgo de cetoacidosis.. (reserva pancreática baja, ingesta restringida, deshidratación grave)		Requiere precaución. Interrumpir en caso de enfermedad aguda grave o cirugía mayor.	
IMC > 30 kg/m^2		Pérdida de peso.	Aumento de peso.

- (4) Los **aGLP-1** son una alternativa a la insulinización o a la triple terapia con antidiabéticos orales si es ineficaz, no se tolera o está contraindicada, y existen problemas médicos asociados con la obesidad del paciente (en todo caso $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$). Discontinuar si a los 6 meses no se cumplen objetivos terapéuticos (disminución de peso $\geq 3\%$ y de $HbA1c \geq 0,7\%$).

4.-Algoritmo de insulinización en pacientes con ADNI



- (1) Además de la metformina, valorar mantener y ajustar el resto de **ADNI (evitar terapias cuádruples)**. La financiación de la **insulina basal degludec** está restringida a pacientes que necesitan dos inyecciones basales diarias de insulina y que se caracterizan por riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemias.
- (2) La administración de **preparados bifásicos** (insulinas premezcladas) puede ser una alternativa a las basales en determinados pacientes.
- (3) Contemplar añadir **insulina (o análogo) de acción rápida** o la utilización de **preparados bifásicos**. Como última línea de tratamiento en pacientes no controlados, considerar la opción de la pauta **bolo basal**.
- (4) Los **aGLP-1** son una alternativa a la intensificación de la insulinización, si existen problemas médicos asociados con la obesidad del paciente (en todo caso $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$). Discontinuar si a los 6 meses no se cumplen objetivos terapéuticos (disminución de peso $\geq 3\%$ y de $HbA1c \geq 0,7\%$). En pacientes con eventos cardiovasculares previos, la liraglutida puede ser una opción preferente. **En pacientes con retinopatía diabética conocida no utilizar semaglutida.**

5. Tabla guía para el ajuste del tratamiento con ADNI en pacientes con insuficiencia renal.

Sobre la base de la elevada relevancia que tiene la monitorización de la función renal durante el tratamiento con ADNI, se incorpora al documento la siguiente tabla elaborada a partir de la información contenida en las fichas técnicas (FT) consultada en **enero de 2020**.¹

Estadio de ERC	Moderada		Grave	Terminal
	3a	3b	4	5
TFGe ml/min/1,73m ²	59-45	44-30	29-15	<15
Metformina	Máx. 2.000 mg/día	Máx. 1.000 mg/día	Contraindicada	
Gliclazida			Contraindicada	
Repaglinida				
Pioglitazona				
Sitagliptina	Ajustar a 50 mg/día		Ajustar a 25 mg/día	
Vildagliptina	Ajustar a 50 mg/día			
Saxagliptina	Ajustar a 2,5 mg/día			
Alogliptina		Ajustar a 12,5 mg/día	Ajustar a 6,25 mg/día	
Linagliptina				
Empaglifozina	No iniciar / ajustar a 10 mg/día	Interrumpir el tratamiento		
Canaglifozina	No iniciar / ajustar a 100 mg/día	Interrumpir el tratamiento		
Dapaglifozina	No iniciar / ajustar a 100 mg/día	Interrumpir el tratamiento		
Ertuglifozina	No iniciar	Interrumpir el tratamiento		
Exenatida			No recomendada	
Exenatida semanal		No recomendada si <50 ml/min/1,73m ²		
Lixisenatida			No recomendada	
Liraglutida				No recomendada
Dulaglutida				No recomendada
Semaglutida				No recomendada

6. Tabla de eficiencia de combinaciones de antidiabéticos

A efectos de orientar la selección de antidiabéticos, en la siguiente tabla se informa sobre las combinaciones contempladas en fichas técnicas (SI/NO)¹ y su coste:

Combinaciones de antidiabéticos	MET	Gliclazida	PIO	iDPP4	iSGLT2	aGLP1
Gliclazida	SI	-	SI	SI	SI	SI
PIO	SI	SI	-	SI	SI	SI
iDPP4	SI	SI	SI	-	SI	NO
iSGLT2	SI	SI	SI	SI	-	SI
aGLP1	SI	SI	SI	NO	SI	-
Insulina NPH o bifásica	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Insulina glargina	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Insulina detemir o degludec	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Rojo: terapia que supera 1.200€/paciente/año.

Naranja: terapia que supera 600€/paciente/año.

Verde: terapia inferior a 600€/paciente/año.

Complementando a la tabla anterior, se reflejan en las siguientes tablas los costes actualizados a **enero de 2020**, de las pautas con ADNI. Se marcan con fondo verde las pautas más eficientes, y en naranja las que suponen costes más elevados frente a otras alternativas. En el caso de los iDPP-4, dado que la insuficiencia renal incrementa los niveles plasmáticos del fármaco, el uso de pautas ajustadas es más eficiente que el de fármacos que no requieren ajuste.

Antidiabéticos orales	Dosis considerada	Coste tratamiento anual
Metformina	850 mg TID	42 €
Gliclazida	60 mg/día	68 €
Repaglinida	2 mg TID.	136 €
Pioglitazona	30 mg/día	392 €
Sitagliptina	100mg/día	627 €
Linagliptina	5 mg/día	627 €
Alogliptina	25 mg/día	540 €
Saxagliptina	5 mg/día	627 €
Vildagliptina	50 mg BID	627 €
Empagliflozina	10-25 mg/día	624 €
Canaglifozina	100 mg/día	622 €
	300 mg/día	949 €
Dapagliflozina	10 mg/día	624 €
Ertugliflozina	5-15 mg/día	572 €

Coste tratamiento anual de los iDPP-4 en pacientes con ERC				
TFGe ml/min/1,73m ²	59-45	44-30	29-15	<15
Sitagliptina	337 €		169 €	
Vildagliptina	315 €			
Saxagliptina	337 €			
Alogliptina	540 €	269 €	135 €	
Linagliptina	627 €			

aGLP-1	Dosis considerada	Coste tratamiento anual
Exenatida	5 mcg BID	812 €
	10 mcg BID	1.624 €
Liraglutida	1,2 mg / día	1.467 €
	1,8 mg / día	2.201 €
Lixisenatida	20 mcg / día	1.502 €
Exenatida	2 mg / semana	1.217 €
Dulaglutida	0,75 - 1,5 mg / semana	1.746 €
Semaglutida	0,5 - 1 mg / semana	1.746 €

7. Bibliografía

1. AEMPS – CIMA. Centro de información de medicamentos. Fichas técnicas. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* Jan 2018, 41 (Supplement 1)
3. NICE guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. Ago 2019; Last updated
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Edinburgh: SIGN; 2017.(SIGN publication no. 154). [November 2017]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
5. New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy — Recommendations Report. Ottawa: CADTH; 2017 May. (CADTH therapeutic review; vol.4, no.1c).
6. Junta de Andalucía. Diabetes Mellitus : Proceso Asistencial Integrado. 2ª edición 2017. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956f0dd14_pai_dm_actualizacion_2017.pdf
7. AEMPS. Informes de Posicionamiento Terapéutico. Endocrinología / diabetes. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
8. WHO. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2013. WHO technical report series ; no. 985
9. Landman GWD, de Bock GH, van Hateren KJJ, van Dijk PR, Groenier KH, et al. (2014) Safety and Efficacy of Gliclazide as Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS ONE* 9(2): e82880. doi:10.1371/journal.pone.0082880
10. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Jan, 30(1):11-22.
11. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(5):1291–1302
12. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabet Endocrinol.* 2015 Jan; 3(1):43-513
13. Leiter LA, Shestakova MV, Trubitsyna NP, et al. Implementing an optimized glucose-lowering strategy with a novel once daily modified release gliclazide formulation. *Diab Res Clin Pract* 2016;112:50–6.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
15. Colagiuri S, et al. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: a comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;143:1–14
16. U.S. Department of Health and Human Services. FDA. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. 2008. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>
17. EMA: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, CHMP/EWP/1080/00 Rev. 1,2012 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317.
20. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327.
21. Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome study with Linagliptin in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA). NCT01897532..

22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
23. Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, et al for de CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925 — NEJM
24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al., on behalf of the DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018;Nov 10
25. Rury R. Holman et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-1239.
26. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247.
27. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311.
28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al (2019) Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 394(10193):121–130
29. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15.
30. NICE Medicines Evidence Commentary. Type 2 diabetes: liraglutide reduces cardiovascular risk in people at high risk of having a cardiovascular event Disponible en: <http://arms.evidence.nhs.uk/resources/hub/1057874/attachment>
31. Lancashire Medicines Management Group - NHS. Posición statment. Empagliflozin (Jardiance®) for the treatment of type 2 diabetes mellitus, the EMPA REG OUTCOME study. Disponible en <https://www.lancsmmg.nhs.uk/download/position%20statements/Empagliflozin-Position-Statement-Version-1.0.pdf>
32. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) – Commission No. A16-13 Empagliflozin/metformin – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. 29 February 2016. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-13-empagliflozin/metformin-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7312.html>
33. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) A17-09 Assessment of the LEADER study on liraglutide - rapid report Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-09-assessment-of-the-leader-study-on-liraglutide-rapid-report.7790.html>
34. McMurray JJV, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF) *Eur. J. Heart Fail*. 2019;21:665–675.
35. Perkovic V et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380(24):2295-2306.
36. T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct; 366(9493):1279-89.
37. Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1321-31.
38. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al (2019) Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 322(12):1155