



**IGEK** Instituto Global de  
Excelencia Keralty



**OpenScience**



**LINEAMIENTOS PARA LA PRESCRIPCIÓN DE FARMACOS EN PERSONAS CON  
DIABETES TIPO 2.**

## **Consenso de Expertos Versión 2. Julio, 2023**

*Comisión de Excelencia Medicina Interna y Medicina  
Familiar.*



**PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN**

**CENTRO DE EVIDENCIA, INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN PARA LAS DECISIONES EN SALUD**

## Grupo desarrollador

### **Equipo Metodológico Instituto Global de Excelencia Clínica Keralty**

Nancy Yomayusa  
González  
*Medicina*

*Interna-Nefrología  
IGEC -Presidencia de  
Salud e Innovación*

Olga Victoria Gómez  
*Medicina Familiar.  
Epidemiología  
G. Modelos y  
Programas- IGEC  
Presidencia de Salud e  
Innovación*

Andrea Bermúdez  
*Medicina Familiar  
Directora de  
Programas- IGEC  
Presidencia de Salud e  
InnovaciónA*

Juan Ramón Acevedo  
*Medicina Interna.  
Epidemiología Clínica  
Msc.  
Agencia de Calidad,  
Seguridad y Cuidado  
Centrado en la Persona  
IGEC Presidencia de  
Salud e Innovación*

Francy Cantor  
*Psicología,  
Epidemiología Clínica  
Msc.  
Centro de Evidencia,  
Investigación e  
Innovación para las  
Decisiones-IGEC  
Presidencia de Salud e  
Innovación*

Kelly Chacón  
*Fisioterapeuta  
Epidemiología Clínica  
Msc  
Centro de Evidencia,  
Investigación e  
Innovación para las  
Decisiones-IGEC  
Presidencia de Salud e  
Innovación*

María Isabel Conde  
Viloria  
*MD. Cirujano, MHL,  
MSc  
Directora de  
Programas-IGEC  
Presidencia de Salud e  
Innovación*

Lina Sofia Morón  
Duarte Enfermería  
*Epidemiología PhD  
Centro de Evidencia,  
Investigación e  
Innovación para las  
Decisiones-IGEC  
Presidencia de Salud e  
Innovación*

### **Equipo Temático**

### **Clínica Colsanitas/Colsanita s MP**

Pilar Cristina Ruíz  
Blanco  
*Medicina  
Interna-Endocrinología  
Servicio de  
Endocrinología  
Clínica Reina Sofía-  
Colsanitas*

Ernesto Moscoso  
Martínez

*Medicina  
Interna-Endocrinología  
Servicio de  
Endocrinología  
Clínica Reina Sofía-  
Colsanitas*

Luisa Fernanda  
Bohórquez  
*Médica, Bacterióloga,  
Microbiología  
Diabetología Colsanitas  
Profesora Asociada  
Universidad Nacional*

Camilo González  
*Medicina  
Interna-Nefrología  
Unidad Renal Sanitas  
Clínica Colsanitas  
Erica Yama  
Medicina  
Interna-Nefrología  
Unidad Renal Sanitas  
Clínica  
Colsanitas-Colsanitas*

Jeffrey Castellanos  
*Medicina  
Interna-Cardiología  
Servicio de Cardiología  
Clínica Universitaria  
Colombia*

Carlos Arias  
*Medicina  
Interna-Cardiología  
Servicio de Cardiología  
Clínica Universitaria  
Colombia-Colsanitas*

Héctor Mauricio  
Cárdenas  
*Medicina  
Interna-Geriátrica  
Servicio de Geriátrica  
Clínica Colsanitas*

**EPS Sanitas/Centros Médicos**

Oswaldo Rincón  
*Medicina  
Interna-Endocrinología  
Servicio de  
Endocrinología  
EPS Sanitas*

Oscar Virgüez  
*Medicina Familiar  
Centro Médico Atención  
Primaria EPS*

Juan Carlos Yepes  
*MD. General, Magister  
en Epidemiología  
Líder Nacional Cohortes  
Diabetes, Obesidad y  
Dislipidemia  
EPS Sanitas*

William José Hernández  
Díaz  
*Químico farmacéutico  
Gerencia Medicamentos  
EPS Sanitas  
Carlos Eduardo Pinzón  
Flórez*

*MD. Cirujano.  
Epidemiólogo MSc.  
Ministerio de Salud*

Orlando Martínez Luque  
*Medicina Interna  
Subgerente de Gestión  
del Riesgo  
EPS Sanitas*

Alexander Barrera  
Barinas  
*Epidemiología Msc  
Subgerencia de gestión  
del riesgo  
EPS Sanitas*

Diana Castelblanco  
*Epidemiología Msc  
Subgerencia de Gestión  
del Riesgo  
EPS Sanitas*

Ricardo Espitia  
*Medicina Familiar.  
Dirección Centro  
Médicos  
Angela Puerto  
MD. Cirujano. Esp.  
Medicina Familiar.*

**Centros Médicos**

Arlet Cañón  
*Geriatría  
Subgerencia Programas  
de Salud  
EPS Sanitas*

**Colsanitas**

Victoria López  
*Gerencia Gestión de  
Conocimiento*

Mauricio Isaza  
*Medicina Familiar.  
Banco de República*

**Fundación  
Universitaria Sanitas**

Diego Pinto  
*Medicina Interna  
Clínica Universitaria  
Colombia  
Coordinador Posgrado  
Medicina Interna  
Fundación Universitaria  
Sanitas*

## Aval

Comisión Global de Excelencia en Medicina Interna y Medicina Familiar Keralty

## Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Clínica – IGEC no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

## Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

## Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

## Citar como:

Instituto Global de Excelencia Clínica. Comisión de Excelencia Medicina Interna y Medicina Familiar. LINEAMIENTOS PARA LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 2. Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud-IGEC, Comisión de Excelencia Medicina Interna y Medicina Familiar. Versión 2, 2023

## Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, los lineamientos aquí consolidados deben ser adaptadas o ajustadas conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una

licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

## Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencias, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

**Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa,**

**sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos.** Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van las allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

## Contenido

|  |    |
|--|----|
| Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (Idpp4)                               | 5  |
| Datos de resultados cardiovasculares de grandes ensayos controlados aleatorios | 6  |
| COSTOS PROMEDIO MES (COLOMBIA)   | 7  |
| Agonista del receptor GLP-1  | 7  |
| Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)               | 12 |
| Insulinas  | 16 |

## Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (Idpp4)

| DPP4i                | Dosis      | Enfermedad Hepática  | Enfermedad Renal  | Monoterapia | Terapia dual                       | Terapia Triple  | Ensayos clínicos Resultados CV |
|----------------------|------------|--|---|-------------|------------------------------------|---|--------------------------------|
| <b>Sitagliptina</b>  | 100mg/d    | No experiencia clínica en insuficiencia hepática severa (Child-Pugh score > 9) | TFG 30-45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : 50mg/d<br>TF < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : 25mg/d            | OK          | +Metformina<br>+Sulfonilurea*      | +Metformina<br>-Sulfonilurea*.<br>+Insulina+/-<br>Metformina* | TECOS                          |
| <b>Linagliptina</b>  | 5 mg/d     | No ajuste. Sin experiencia en insuficiencia hepática                           | No ajuste de dosis  | OK          | +Metformina                        | +Metformina<br>-Sulfonilurea*.<br>+Insulina+/-<br>Metformina* | CARMELINA                      |
| <b>Saxagliptina</b>  | 5 mg/d     | Precaución en insuficiencia hepática moderada                                  | TFG < 45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> :2.5 mg/d.<br>No recomendada en ERC estadio 5 requiriendo diálisis. | OK          | +Metformina<br>+Sulfonilurea*      | +Metformina<br>-Sulfonilurea*.<br>+Insulina+/-<br>Metformina* | SAVOR-TIMI 53                  |
| <b>Vildagliptina</b> | 50mg c/12h | No recomendado en personas con   | TFG < 50 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : 50mg/d<br>Precacuón en  | OK          | +Metformina<br>+Sulfonilurea*<br>* | +Metformina<br>-Sulfonilurea*.<br>*.                          |                                |

|  |  |   |                                     |  |  |                          |  |
|--|--|---|-------------------------------------|--|--|--------------------------|--|
|  |  | insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con ALT or AST > 3x el límite superior | ERC estadio 5 requiriendo diálisis. |  |  | +Insulina+/- Metformina* |  |
|--|--|---|-------------------------------------|--|--|--------------------------|--|

- Considerar una dosis más baja de sulfonilurea/insulina
- Reducir la dosis de vildagliptina a 50 mg una vez al día

### Datos de resultados cardiovasculares de grandes ensayos controlados aleatorios

- TECOS evaluó la seguridad cardiovascular de sitagliptina versus placebo en pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida. Después de una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, cuando se agregó a la atención habitual, no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con la atención habitual sin sitagliptina en pacientes con DM2.
- CARMELINA evaluó la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina frente a placebo en pacientes con DM2 y con riesgo CV aumentado evidenciado por antecedentes de enfermedad macrovascular o renal. Después de una mediana de seguimiento de 2,2 años, la linagliptina, cuando se agregó a la atención habitual, no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores o eventos de resultados renales. No hubo un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con la atención habitual sin linagliptina en pacientes con DM2.
- SAVOR-TIMI 53 evaluó la eficacia cardiovascular y la seguridad de la saxagliptina cuando se agrega al tratamiento estándar en pacientes con DM2 que tienen un alto riesgo cardiovascular. eventos (enfermedad cardiovascular establecida y/o múltiples factores de riesgo). Después de una mediana de seguimiento de 2 años, la saxagliptina no aumentó ni disminuyó la tasa de isquemia, aunque se incrementó la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Adaptado de: –NHS Update to the Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC) DPP-4 inhibitor (gliptins) comparison document

<https://hertsandwestessex.icb.nhs.uk/downloads/file/522/dpp-4-inhibitors-gliptins-comparison-document>

## COSTOS PROMEDIO MES (COLOMBIA)

|                     |                          |    |         |
|---------------------|--------------------------|----|---------|
| IDPP-4              | VILDAGLIPTINA            | \$ | 51.316  |
| IDPP-4 + METFORMINA | METFORMINA+VILDAGLIPTINA | \$ | 66.366  |
| IDPP-4              | SITAGLIPTINA             | \$ | 82.571  |
| IDPP-4 + METFORMINA | METFORMINA+SITAGLIPTINA  | \$ | 85.428  |
| IDPP-4 + METFORMINA | LINAGLIPTINA+METFORMINA  | \$ | 105.262 |
| IDPP-4              | LINAGLIPTINA             | \$ | 116.601 |

## Agonista del receptor GLP-1

| GLP1                      | Dulaglutide  | Semaglutide  | Semaglutide  | Liraglutida   |
|---------------------------|--|--|--|---|
| <b>Vía administración</b> | Subcutánea   | Subcutánea   | oral   | Subcutánea  |
| <b>Frecuencia</b>         | Semanal  | Semanal  | Diaria   | Diaria  |
| <b>Dosis</b>              | Administrado una vez por semana en cualquier momento del día, con o sin comidas. | Administrado una vez por semana en cualquier momento del día, con o sin comidas. | Administrado una vez al día en cualquier momento al despertar con un sorbo de agua (hasta 120ml), con el estómago vacío. | Administrado una vez al día en cualquier momento, independiente de las comidas. Es preferible |

|  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|---|
|  | <p><b>Dosis:</b> 1,5 mg-4,5 mh/semana en terapia combinada</p> <p>Si no se logran las metas: la dosis se puede aumentar después de 4 semanas a 3 mg una vez semanalmente. La dosis de 3 mg puede ser incrementada después de al menos 4 semanas a 4,5 mg una vez a la semana.</p> <p>La dosis máxima es de 4,5 mg semanales.</p> <p>En poblaciones vulnerable: 0,75 mg una vez semanal se puede considerar como una dosis inicial.</p> <p>Si se olvida una dosis, debe ser administrado lo antes posible</p> | <p><b>Dosis:</b> 0,25 mg-1 mg/semana</p> <p>La dosis inicial es de 0,25 mg. una vez por semana. Después de 4 semanas la dosis debe ser aumentado a 0,5 mg una vez a la semana. Después de al menos 4 semanas, la dosis se puede aumentar a 1 mg una vez semana para lograr las metas glucémicas.</p> <p>Dosis semanales superiores a 1 mg no son recomendadas</p> <p>Si se olvida una dosis, debe ser administrado lo antes posible y dentro de los 5 días posteriores.</p> <p>Debe almacenarse en un refrigerador. (2-8°C).</p> | <p>Debería esperar al menos 30 minutos antes de comer o beber o tomar cualquier otro productos medicinales.</p> <p><b>Dosis</b> 3mg-14 mg día</p> <p>Inicialmente 3 mg diarios aumentando después de un mes a 7 mg al día. Después de un mes aumentar a un máximo de 14 mg al día para lograr el control glucémico.</p> <p>No se recomienda tomar dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de 14 mg</p> <p>Si se olvida una dosis, el la dosis olvidada debe ser omitida y la siguiente dosis se debe tomar lo siguiente día</p> | <p>administrar a la misma hora del día.</p> <p><b>Dosis:</b>0.6 mg-1,2mg día</p> <p>Comience con 0,6 mg al día durante 1 semana luego aumente a 1,2 mg</p> <p>Pacientes que reciben Liraglutida 1,8 mg día con adecuada respuesta glucémica deben seguir con la prescripción.</p> <p>No se recomienda en pacientes nuevos incrementar a 1,8 mg dado que no se ha demostrado beneficio*.</p> <p>Si se olvida una dosis con más de 12 horas, administrar al siguiente día en el horario programado.</p> <p>Debe almacenarse en un refrigerador.</p> |
|--|--|--|--|---|

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
|   | si hay al menos 3 días (72 horas) hasta la próxima dosis programada.   | Después del primer uso almacenar bajo 30°C o conservar en nevera (2-8°C).  |  | (2-8°C). Después del primer uso almacenar bajo 30°C. o almacenar en un refrigerador (2-8°C).                                  |
| <b>Reducción riesgo cardiovascular*</b> | ok   | ok   | No evidencia de reducción riesgo cardiovascular  | ok  |
| <b>Reducción peso</b>                   | ok   | ok   | ok   | ok  |
| <b>HbAc1</b>                            | ok   | ok   | ok   | ok  |
| <b>Ajuste Enfermedad Hepática</b>       | Sin ajuste de dosis para insuficiencia hepática leve, moderado Limitada experiencia con insuficiencia hepática severa.                                     | Sin ajuste de dosis para insuficiencia hepática leve, moderado Limitada experiencia con insuficiencia hepática severa.                                     | Sin ajuste de dosis para insuficiencia hepática leve, moderado Limitada experiencia con insuficiencia hepática severa.                                     | No recomendada. No Experiencia  |
| <b>Ajuste Función Renal</b>             | No ajuste en ERC leve o moderada No recomendada en pacientes con TFG <15 mL/minute/1.73 m <sup>2</sup> o en terapia dialítica. Limitada experiencia en ERC | No ajuste en ERC leve o moderada No recomendada en pacientes con TFG <15 mL/minute/1.73 m <sup>2</sup> o en terapia dialítica. Limitada experiencia en ERC | No ajuste en ERC leve o moderada No recomendada en pacientes con TFG <15 mL/minute/1.73 m <sup>2</sup> o en terapia dialítica. Limitada experiencia en ERC | No ajuste en ERC leve o moderada No recomendada en pacientes con TFG <15 mL/minute/1.73 m <sup>2</sup> o en terapia dialítica |

|                                       |  |  |  |  |
|---------------------------------------|--|--|--|--|
| <b>Efectos secundarios frecuentes</b> | <p>Náuseas, diarrea, hipoglucemia, vómitos, dolor abdominal, fatiga, dispepsia, ERGE, eructos, flatulencia y distensión abdominal.</p> <p>Disminución del apetito, estreñimiento.</p>  | <p>Náuseas, diarrea, hipoglucemia, vómitos, dolor abdominal, fatiga, dispepsia, ERGE, eructos, flatulencia y distensión abdominal.</p> <p>Disminución del apetito, mareos, complicación de la retinopatía diabética, estreñimiento, gastritis y coleditiasis.</p>                      | <p>Náuseas, diarrea, hipoglucemia, vómitos, dolor abdominal, fatiga, dispepsia, ERGE, eructos, flatulencia y distensión abdominal.</p> <p>Complicación de la retinopatía diabética, estreñimiento y gastritis,</p>   | <p>Náuseas, diarrea, hipoglucemia, vómitos, dolor abdominal, fatiga, dispepsia, ERGE, eructos, flatulencia y distensión abdominal.</p> <p>nasofaringitis, bronquitis, anorexia, disminución del apetito, dolor de cabeza, mareos, aumento del ritmo cardíaco, estreñimiento, gastritis y erupción.</p> |
| <b>Precauciones</b>                   | <p>Retrasa el vaciado gástrico y tiene el potencial de impactar la tasa de absorción de medicamentos orales</p> <p>Estar alerta a las señales y síntomas pancreatitis aguda.</p> <p>Si se diagnóstica pancreatitis se debe suspender y no reiniciar.</p> | <p>Se ha observado un mayor riesgo de retinopatía Diabética la cual mejora con el control de la glucosa, sugiriendo un efecto temporal, pero requiere seguimiento por equipos entrenados</p> <p>Experiencia terapéutica en pacientes <math>\geq 75</math> años de edad es limitada</p> | <p>Se ha observado un mayor riesgo de retinopatía Diabética la cual mejora con el control de la glucosa, sugiriendo un efecto temporal, pero requiere seguimiento por equipos entrenados</p> <p>Experiencia terapéutica en pacientes <math>\geq 75</math> años de edad es limitada</p> | <p>Se ha observado un mayor riesgo de retinopatía Diabética la cual mejora con el control de la glucosa, sugiriendo un efecto temporal, pero requiere seguimiento por equipos entrenados</p> <p>Retrasa el vaciado gástrico y tiene el potencial de impactar la tasa de</p>                            |

|                                  |  |  |  |  |
|----------------------------------|--|--|--|--|
|                                  |  | <p>Retrasa el vaciado gástrico y tiene el potencial de impactar la tasa de absorción de medicamentos orales.</p> <p>Estar alerta a las señales y síntomas pancreatitis aguda. Si se diagnóstica pancreatitis se debe suspender y no reiniciar.</p> | <p>Retrasa el vaciado gástrico y tiene el potencial de impactar la tasa de absorción de medicamentos orales.</p> <p>Estar alerta a las señales y síntomas pancreatitis aguda. Si se diagnóstica pancreatitis se debe suspender y no reiniciar.</p> | <p>absorción de medicamentos orales.</p> <p>Estar alerta a las señales y síntomas pancreatitis aguda. Si se diagnóstica pancreatitis se debe suspender y no reiniciar.</p> |
| <p><b>Contraindicaciones</b></p> | <p>Diabetes mellitus tipo 1, Tratamiento de la cetoacidosis diabética. Insuficiencia cardíaca congestiva clase IV de la NYHA (liraglutida y semaglutida), Embarazo y lactancia, Gastroparesia grave y enfermedad gastrointestinal grave ya que no se han realizado estudios (solo dulaglutida), Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética (solo liraglutida).</p> |  |  |  |

- Evidencia ECA resultados cardiovasculares de los agonistas de GLP-1:
- Dulaglutida: estudio REWIND. Reducción del 12% de MACE con dosis de 1,5 mg. El ensayo mostró que tiene impacto en el control glucémico en personas de mediana edad y personas mayores con DM2 con enfermedad CV previa o factores de riesgo CV.
- Semaglutida (Subcutánea): estudio SUSTAIN-6. 26% de reducción con MACE. El menor riesgo CV con semaglutida se debió principalmente a un resultado estadísticamente significativo en la reducción de la tasa de accidente cerebrovascular no fatal y una disminución no significativa en el infarto de miocardio no fatal. No hubo diferencia significativa en la tasa de muerte CV.
- Semaglutida (Rybelsus®): PIONEER-6 mostró seguridad CV pero no demostró superioridad de semaglutida versus placebo, sin diferencia estadísticamente significativa en la reducción del riesgo CV. Actualmente se está realizando un estudio más amplio de resultados CV para semaglutida oral (SOUL)

- Liraglutida: estudio LEADER. Reducción del 13 % de MACE (Evento cardiovascular adverso mayor) con 1,8 mg. NICE concluyó que los resultados mostraron una reducción clínicamente significativa de la mortalidad CV y la mortalidad por todas las causas en los participantes tratados con Liraglutida en comparación con el placebo. El beneficio podría ser debido a la dosis más alta de Liraglutida utilizada en el ensayo, NICE concluyó que esto no es evidencia suficiente para recomendar una dosis de 1,8 mg diarios.

## Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

| iSGLT2                                   | Empagliflozina  | Canagliflozina   | Dapagliflozina  |
|--|---|--|---|
| <b>Vía administración</b>                | Oral  | Oral   | Oral  |
| <b>Frecuencia</b>                        | Diaria  | Diaria   | Diaria  |
| <b>Dosis</b>                             | Dosis inicial: 10 mg/24 h.<br>FG $\geq$ 60: si no hay control glucémico subir hasta 25 mg/24 h.                     | Dosis inicial: 100 mg/24 h.<br>FG $\geq$ 60: si no hay control subir hasta 300 mg/día. | Dosis: 10 mg/24 h.<br>FG $<$ 25: no iniciar.  |
| <b>Reducción riesgo cardiovascular *</b> | OK  | OK   | OK  |
| <b>Reducción peso</b>                    | Ok  | OK   | OK  |
| <b>HbAc1</b>                             | Ok  | OK   | OK  |
| <b>Ajuste Enfermedad Hepática</b>        | No se precisa un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a Empagliflozina aumenta en | No usar en insuficiencia hepática grave.   | Existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina |

|                                       |   |   |   |
|---------------------------------------|---|---|---|
|                                       | pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población |   | aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave   |
| <b>Ajuste Función Renal</b>           | FG 45-60: 10 mg/24 h. Sólo iniciar si ECV<br>FG 30-45: 10 mg/24 h. Sólo iniciar o continuar si ECV establecida.<br>FG<30: suspender. No usar en ERT o diálisis.                             | FG 30-60: 100 mg/24 h. Añadir otro fármaco si no se controla la glucemia.<br>FG<30: no iniciar.   | No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.<br>Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) < 25 ml/min.   |
| <b>Efectos secundarios frecuentes</b> | Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales.<br>Infección del tracto urinario.<br>Prurito   | Candidiasis vulvovaginal, balanitis o balanopostitis, infección del tracto urinario (pielonefritis y urosepsis); hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea; estreñimiento, sed, náuseas; poliuria o polaquiuria; dislipemia, aumento del hematocrito; fotosensibilidad. | Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar. |

|                            |  |   |   |
|----------------------------|--|---|---|
|                            |  |   | <p>Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.</p> <p>La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.</p> <p>La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.</p> |
| <p><b>Precauciones</b></p> | <p>En pacientes con insuficiencia renal, lesión hepática o adulto mayor.</p> | <p>Precaución con: digoxina u otros glucósidos cardíacos, dabigatrán, medicamentos transportados por la BCRP (rosuvastatina, anticancerosos).<br/>Lab: resultados positivos para glucosa en orina</p> | <p>Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en la diabetes mellitus tipo 2 con inhibidores SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los</p>   |

|                           |   |  |  |
|---------------------------|---|--|--|
|                           |   |  | pacientes con diabetes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie |
| <b>Contraindicaciones</b> | Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes | <p>No utilizar en diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética, enfermedad renal terminal ni diálisis ni en Insuficiencia Hepática Grave.</p> <p>Aumenta el efecto de diuréticos y de deshidratación e hipotensión.</p> <p>Aumenta el riesgo de hipoglucemia con: insulina y secretagogos de insulina (sulfonilureas), ajustar dosis para disminuir el riesgo de hipoglucemia.</p> <p>Evitar con: inductores de las enzimas UGT. La rifampicina reduce la concentración de canagliflozina.</p> <p>Aumenta el efecto con: colestiramina (espaciar dosis).</p> <p>No se debe usar canagliflozina durante el embarazo.</p> | Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes      |

- EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) En pacientes con DM2 y eventos cardiovasculares previos, la adición de empagliflozina frente a placebo generó una menor tasa de eventos cardiovasculares y de muerte por cualquier causa. Disponible en: B. Zinman, C. Wanner, M. John, J.M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, et al. Empagliflozin Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med., 373 (2015), pp. 2117-2128 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Estudio CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation) el tratamiento con canagliflozina en pacientes DM2 con afectación renal disminuye la progresión de insuficiencia renal y el desarrollo de insuficiencia renal terminal frente a placebo. Disponible en: V. Perkovic, M.J. Jardine, B. Neal, S. Bompoint, H.J.L. Heerspink, D.M. Charytan, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med., 380 (2019), pp. 2295-2306 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- El estudio DECLARE (Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) fue el primer gran ensayo clínico que demostró los beneficios clínicos de la dapagliflozina para la prevención y el tratamiento de la IC en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Disponible en: S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med., 380 (2019), pp. 347-357 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa181238>

## Insulinas

| Insulinas          | NPH        | DE PRIMERA GENERACIÓN (GLARGINA 100U) | DE SEGUNDA GENERACIÓN (GLARGINA 300U) | DE ACCIÓN RÁPIDA   |
|--------------------|------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Vía administración | Subcutánea | Subcutánea                            | Subcutánea                            | debe administrarse mediante inyección subcutánea poco tiempo (0-15 minutos) antes o después de las comidas o mediante bomba de perfusión continua subcutánea |

| <b>Frecuencia</b>                        | Diaria  | Diaria   | Diaria   | Cada 8 horas  |
|--|---|--|--|---|
| <b>Dosis</b>                             | La dosis inicial de insulina basal es de 10 UI/día o de 0,1 a 0,2 UI/Kg de peso/día   | La dosis inicial de insulina basal es de 10 UI/día o de 0,2 UI/Kg de peso/día  | Para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 debe administrarse una vez al día con insulina prandial y serán necesarios ajustes individualizados de la dosis.<br>Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la dosis inicial diaria recomendada es de 0,2 unidades/kg seguida de ajustes individualizados de la dosis. | La dosis inicial es de 0,1 UI/Kg de peso o 4 UI subcutáneas.  |
| <b>Reducción riesgo cardiovascular *</b> |   | OK   | OK   |   |
| <b>HbAc1</b>                             | OK  | OK   | OK   | OK  |
| <b>Ajuste Enfermedad Hepática</b>        | En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina se pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina | En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina | En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina se pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina  | En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina se pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina |

|                                       |   |  |   |  |
|---------------------------------------|---|--|---|--|
|                                       | gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina   |  |   |  |
| <b>Ajuste Función Renal</b>           | En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo  | En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo | En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución del metabolismo de la insulina | En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo |
| <b>Efectos secundarios frecuentes</b> | La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina; esta es el resultado tanto de la dosis de insulina como | Hipoglicemia.<br>Reacciones alérgicas.<br>Mialgias.<br>Edema.<br>Lipohipertrofia   | Hipoglicemia.<br>Reacciones alérgicas.<br>Mialgias.<br>Edema.<br>Lipohipertofia.  | Hipoglicemia.<br>Reacciones alérgicas.<br>Mialgias.<br>Edema.<br>Lipohipertof12ia.   |

|                           |   |  |  |  |
|---------------------------|---|--|--|--|
|                           | de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.   |  |  |  |
| <b>Precauciones</b>       | Realizar el control glucométrico y ajustar dosis según evolución clínica del paciente. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del compartimento del congelador o de un acumulador de frío. Conservar el vial, el cartucho o la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. |  |  |  |
| <b>Contraindicaciones</b> | Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes   |  |  |  |

- El estudio ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) Primer ensayo clínico aleatorizado de seis años que se diseñó para evaluar los efectos del tratamiento con insulina glargina frente a los del tratamiento estándar en los resultados cardiovasculares. En el estudio participaron más de 12.500 pacientes de todo el mundo con prediabetes o diabetes mellitus de tipo 2 reciente y riesgo cardiovascular elevado, 6.264 de los cuales fueron aleatorizados para recibir insulina glargina ajustada para alcanzar la normoglucemia en ayunas. Los dos objetivos primarios del estudio fueron la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o infarto cerebral no mortal y el segundo la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, infarto cerebral no mortal, procedimiento de revascularización u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Disponible en: ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, et al. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012;367(4)