

Medicina de Familia  
**SEMERGEN**

www.elsevier.es/semergen



## ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2

# Fármacos incretín miméticos: posicionamiento terapéutico

F. López Simarro

ABS Martorell, Martorell, Barcelona, España  
Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

### PALABRAS CLAVE

Incretinas;  
Inhibidores de la enzima  
dipeptidilpeptidasa 4  
(iDPP4);  
Agonistas del receptor  
de GLP-1

### Resumen

La diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica y compleja dadas las diferencias existentes entre las personas que la presentan y que van a influir en el profesional a la hora de seleccionar los tratamientos. En los últimos años han aumentado las familias de fármacos y estas presentan mecanismos de acción muy diferentes entre sí, lo que facilita, de manera importante, la individualización del tratamiento según las características de las personas y sus comorbilidades. En este trabajo se presentan los fármacos incretín miméticos. Su desarrollo se ha basado en el conocimiento de los efectos de las hormonas llamadas incretinas naturales: GLP-1 (*glucagón-like peptide 1*) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa) y el de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), que las degrada rápidamente en la circulación sistémica. Este grupo está formado por 2 tipos diferentes de moléculas: los análogos del GLP-1 y los inhibidores de la enzima DPP4. Entre los beneficios que presentan están la reducción de la glucosa plasmática, sin presentar riesgos de hipoglucemias ni aumento de peso. Hay una serie de cuestiones que precisan nuevos estudios para establecer una posible relación entre el uso de estos fármacos y la notificación de casos de pancreatitis, así como la relación con el cáncer de páncreas y tiroides. También se espera la publicación de diferentes trabajos que aporten información sobre la relación existente entre estos fármacos y el riesgo cardiovascular en las personas con diabetes. Todas estas cuestiones probablemente se irán aclarando en el futuro cuando aumente la experiencia de su uso.

© 2014 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.



**KEYWORDS**

Incretins;  
Dipeptidyl dipeptidase-4  
inhibitors;  
GLP-1 receptor  
antagonists

**Incretin mimetic drugs: therapeutic positioning****Abstract**

Type 2 diabetes is a chronic and complex disease, due to the differences among affected individuals, which affect choice of treatment. The number of drug families has increased in the last few years, and these families have widely differing mechanisms of action, which contributes greatly to the individualization of treatment according to the patient's characteristics and comorbidities. The present article discusses incretin mimetic drugs. Their development has been based on knowledge of the effects of natural incretin hormones: GLP-1 (glucagon-like peptide 1), GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) and dipeptidyl peptidase enzyme 4 (DPP4), which rapidly degrade them in the systemic circulation. This group is composed of 2 different types of molecules: GLP-1 analogs and DPP4 enzyme inhibitors. The benefits of these molecules include a reduction in plasma glucose without the risk of hypoglycemia or weight gain. There are a series of questions that require new studies to establish a possible association between the use of these drugs and notification of cases of pancreatitis, as well as their relationship with pancreatic and thyroid cancer. Also awaited is the publication of several studies that will provide information on the relationship between these drugs and cardiovascular risk in people with diabetes. All these questions will probably be progressively elucidated with greater experience in the use of these drugs.

© 2014 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

En la actualidad, el tratamiento de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un reto para los profesionales que los atienden. Por un lado, nos encontramos que las últimas guías de práctica clínica (GPC) recomiendan fijar unos objetivos de control individualizados para cada paciente, en función de las características personales, años de evolución de la diabetes, comorbilidades asociadas, riesgo de presentar hipoglucemias, capacidad de adherencia terapéutica del paciente, existencia de apoyo sociofamiliar y posibilidades de asumir el coste de los fármacos<sup>1</sup>; por otra parte, el arsenal terapéutico para el tratamiento de la diabetes está creciendo con la aparición en el mercado de nuevas familias farmacológicas. Todo ello hace que el médico que trata a las personas con diabetes, con frecuencia, tenga dificultades para saber qué fármacos utilizar y qué ventajas aportan los nuevos sobre los clásicos. A la hora de elegir el tratamiento hemos de valorar si se van a conseguir los objetivos terapéuticos en las personas con DM2: facilitar el control metabólico, disminuir el riesgo de complicaciones vasculares y mejorar la calidad de vida del paciente. Además, todo esto se ha de hacer con una toxicidad, una conveniencia de administración y un coste aceptables para el paciente y el sistema sanitario.

A partir de 2006 han aparecido diferentes moléculas pertenecientes a una nueva familia de fármacos; se trata de los incretín miméticos.

**Efecto incretina y acciones de GLP-1 en la diabetes tipo 2**

Se denomina efecto "incretina" a la amplificación de la respuesta insulínica que ocurre tras la ingesta oral de glucosa frente a la administración de una cantidad equi-

valente de glucosa por vía intravenosa (i.v.). Este efecto, reproducible también tras la ingesta de una comida mixta, es responsable hasta del 60% del incremento en la secreción de insulina tras la ingesta y es producido mayoritariamente por la acción de 2 hormonas gastrointestinales, el GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) y el GIP, conocidas globalmente como incretinas (*INtestinal seCRETion of INSulin*). La liberación de GLP-1 con la ingesta estimula la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón.

Nauck et al<sup>2</sup> demostraron que el efecto incretina se halla disminuido en la DM2 (fig. 1). En pacientes con DM2, la perfusión i.v. de GLP-1 reduce la hiperglucemia, de forma dependiente de la glucosa, mediante el incremento de la secreción de insulina y por la inhibición concomitante de la secreción de glucagón<sup>3</sup>. Sin embargo, este efecto dual sobre la célula beta y la célula alfa se atenúa cuando disminuyen los valores de glucosa circulante, lo que resulta en una disminución de los valores de insulina y en una recuperación de la respuesta contrarreguladora de glucagón, disminuyendo con ello el riesgo de hipoglucemia (fig. 2). La administración intermitente de la forma nativa de GLP-1 por vía parenteral resulta inviable en la clínica, dado que GLP-1 es rápidamente inactivado por la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4).

Dados los efectos beneficiosos del GLP-1 se han desarrollado diferentes estrategias para superar la barrera que supone la inactivación instantánea de GLP-1 por la enzima DPP4. Entre las estrategias conocidas para superar el papel limitante de la enzima DPP4 se han desarrollado: agonistas del receptor GLP-1, resistentes a la degradación por la DPP4, e inhibidores de la enzima DPP4 (iDPP4), también conocidos como potenciadores del efecto incretina. Las características de cada grupo se presentan en la tabla 1.



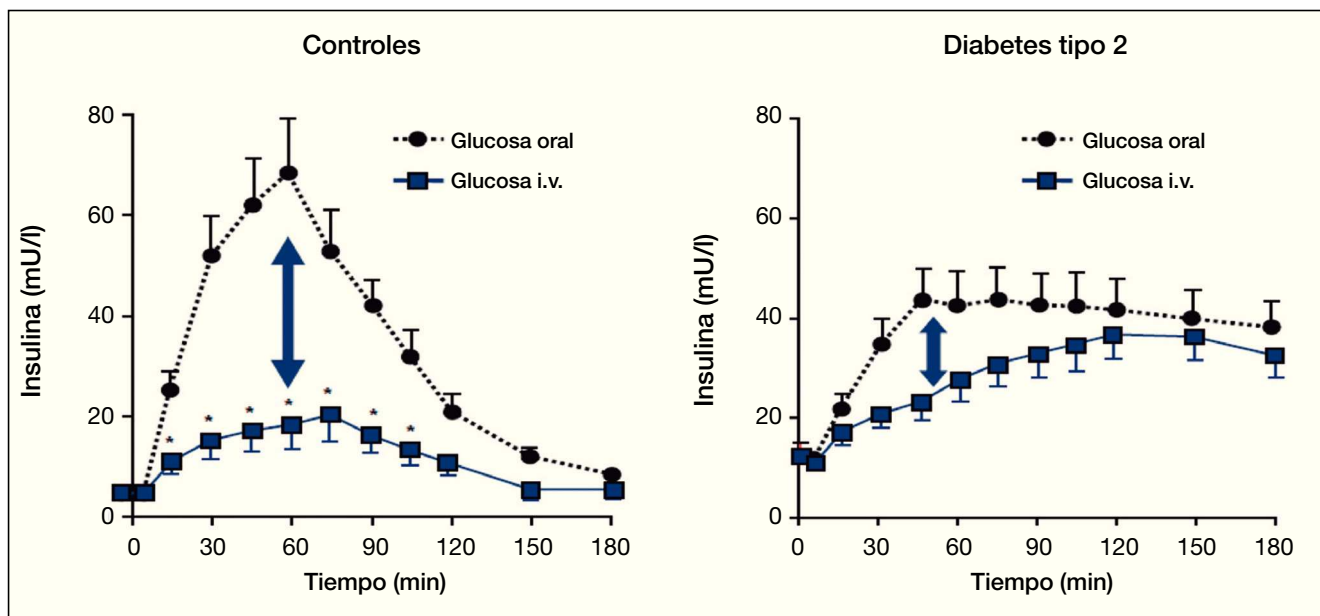


Figura 1 Efecto incretina. Tomada de referencia 2.

### Agonistas del receptor de GLP-1

Su mecanismo de acción consiste en la estimulación de la secreción de insulina de las células beta del páncreas y reducen la secreción de glucagón de las células alfa, todo ello dependiente de la glucosa. También enlentecen el vaciamiento gástrico. La combinación de estos mecanismos reduce la hemoglobina glucosilada (HbA1c) del 0,8 al 1,9% y produce una pérdida de peso que varía de 1 a 4 kg según los estudios. Producen reducción tanto de las glucemias en ayunas como de las glucemias posprandiales.

En la actualidad hay 3 moléculas comercializadas en nuestro país: exenatida (liberación normal<sup>4</sup> y liberación retardada [LAR]<sup>5</sup>), liraglutida<sup>6</sup> y lixisenatida<sup>7</sup>.

El riesgo de hipoglucemia es bajo cuando se utilizan asociados a metformina (MET) u otros fármacos con bajo riesgo de hipoglucemias, pero aumenta cuando se utilizan con sulfonilureas (SU).

En los ensayos clínicos producían reducción de la presión arterial sistólica, reducción discreta de los lípidos y no aumentaban los episodios cardiovasculares.

Los efectos secundarios más frecuentes que presentan son: náuseas, vómitos y sensación de plenitud, siendo estos más pronunciados con los agonistas del receptor GLP-1 de

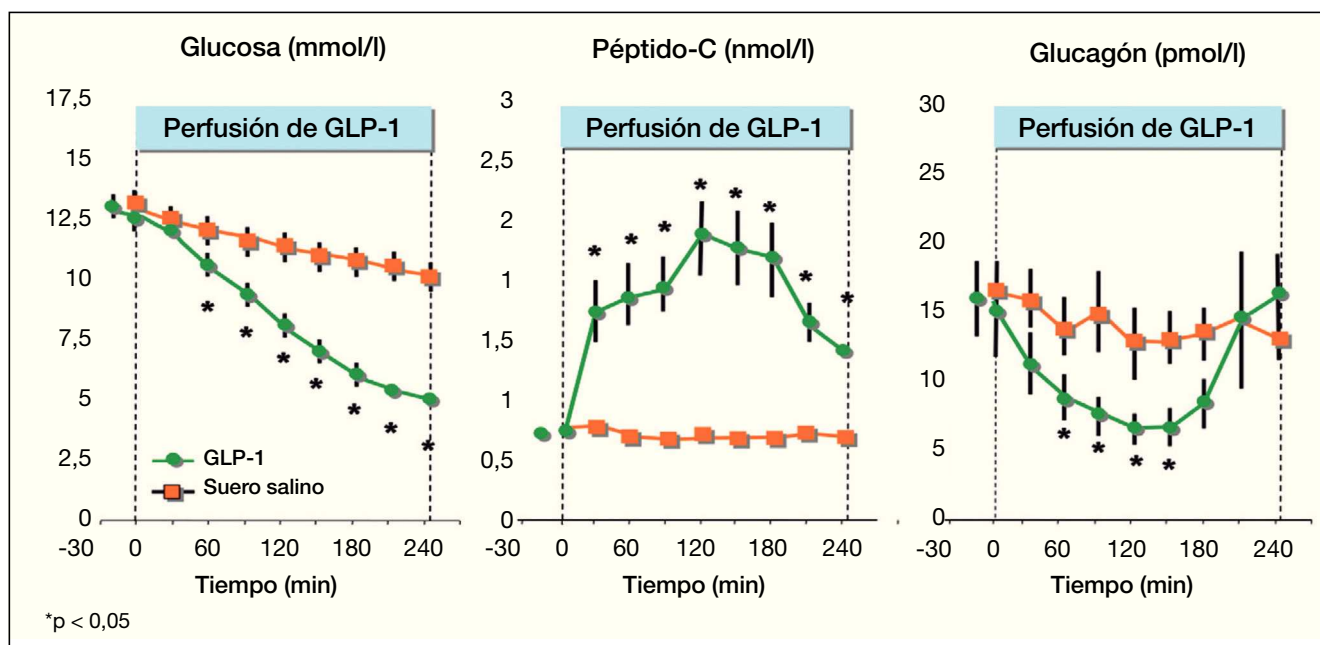


Figura 2 Efecto incretina en el paciente diabético. Tomada de referencia 3.



**Tabla 1** Características de los agonistas del GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) y de los iDPP4 (inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4)

Fármaco	Eficacia (reducción HbA1c)	Riesgo de hipoglucemia	Efecto sobre el peso	Efectos adversos	Administración	Coste (respecto a MET)
Análogos GLP-1	-0,5 a 1,9%	Bajo	↓	Frecuentes:  — GI (náuseas, vómitos)  — Reacción lugar inyección  Poco frecuentes:  — Pancreatitis aguda	Inyectable	× 37-57 MET
iDPP4	0,5-1%	Bajo	=	Frecuentes:  — GI  — Infecciones respiratorias  — Infecciones urinarias  — Cefalea  Poco frecuentes:  — Pancreatitis aguda	Oral	× 17 MET

GI: gastrointestinales; HbA1c: hemoglobina glucosilada; MET: metformina.

acción corta. Estos síntomas pueden mejorar ajustando la dosis y con la prolongación del tratamiento, si bien es la causa de abandono del tratamiento en un número no despreciable de pacientes. Asimismo es frecuente la aparición de prurito en el lugar de inyección e hipoglucemias al ser asociados a SU. Se han notificado algunos casos de pancreatitis aguda con este grupo de fármacos, lo que hace necesario nuevos estudios para establecer una posible relación entre ellos. Asimismo se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores tiroideos de células-C (adenomas y/o carcinomas) en ratas con exenatida<sup>5</sup> y lixisenatida<sup>7</sup>, desconociéndose la relevancia de estos hallazgos en humanos. Con liraglutida<sup>6</sup>, los acontecimientos adversos tiroideos más frecuentes en los pacientes tratados fueron neoplasias tiroideas, aumento de calcitonina en sangre y bocio, sobre todo en pacientes con antecedentes de alteraciones o enfermedades tiroideas.

Hay experiencia limitada en población mayor de 75 años, por lo que en este grupo de población se recomienda su utilización con precaución. No se recomienda su utilización en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda y enfermedad inflamatoria intestinal. Asimismo se ha de informar a los pacientes de los síntomas de pancreatitis aguda (dolor intenso y continuado) para la suspensión del tratamiento.

Los agonistas del receptor de GLP-1 se presentan como soluciones inyectables, por lo que requieren más formación del paciente para administrarlos, pero el hecho de reducir considerablemente la HbA1c, junto con la pérdida de peso y el bajo riesgo de hipoglucemias, los convierte en una buena

alternativa después de la MET para los pacientes en los que la pérdida de peso sea una prioridad.

Hoy por hoy, las principales limitaciones para su uso se basan en la ausencia de estudios que demuestren su eficacia y seguridad a largo plazo, así como en su elevado precio. En nuestro entorno precisan visado de inspección y su uso está restringido a pacientes adultos con DM2 y sobrepeso (índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>).

En la tabla 2 se presenta un resumen del manejo de los agonistas del receptor GLP-1 (modificada de "Pautas para la armonización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2")<sup>8</sup>.

Los fármacos agonistas del receptor de GLP-1 pueden clasificarse como compuestos de acción corta, que proporcionan la activación del receptor de corta duración (exenatida y lixisenatida) o como compuestos de acción prolongada (exenatida-LAR y liraglutida), que activan el receptor de GLP-1 de forma continua (tabla 3)<sup>9</sup>. Las diferencias farmacocinéticas entre estos fármacos dan lugar a diferencias importantes en sus perfiles farmacodinámicos. Los agonistas del receptor GLP-1 de acción corta producen valores más bajos de la glucemia posprandial, por el retraso que producen del vaciamiento gástrico, mientras que los compuestos de acción prolongada tienen un mayor efecto sobre los valores de glucosa en ayunas, por el predominio de la acción insulínica. Los perfiles de los efectos secundarios de estos compuestos también son diferentes. Las propiedades individuales de los distintos agonistas de los receptores GLP-1 podrían permitir un tratamiento individualizado, que se



**Tabla 2** Características y recomendaciones de utilización de los análogos del GLP-1 (péptido similar al glucagón-1)

Fármaco	Pauta	Dosis máxima	Administración	IR	Comentarios
Exenatida (5 y 10 µg; pluma 0,25 mg/ml)	DI: 5 µg 2 veces/día s.c. Si se olvida continuar con la siguiente dosis pautada	10 µg 2 veces al día	Dos veces al día (dentro de la hora anterior del desayuno o cena), separando mínimo 6 h. No administrar después de las comidas	FG 50-80: no ajustar dosis	IH: no precisa ajustar dosis
	Doble terapia con: MET, SU, PIO, insulina	FG < 30: no utilizar		FG 30-50: precaución	Combinado con SU e insulina ↓ dosis de las mismas por hipoglucemias
	Triple terapia: MET+SU, MET+PIO y con insulina				
Exenatida LAR 2 mg/ vial	DI: 2 mg 1 vez/ semana s.c.	2 mg 1 vez/ semana	El mismo día cada semana. A cualquier hora, con o sin comida	FG 50-80: no ajustar dosis	IH: no ajustar dosis. Si se añade a SU reducir → riesgo hipoglucemias
	Doble terapia con: MET, SU, PIO	FG < 50: no utilizar			
	Triple terapia: MET+SU, MET+PIO				
Liraglutida (6 mg/ml; pluma con 3 ml)	DI: 0,6 mg 1 vez al día s.c.	1,8 mg 1 vez al día	Una vez al día a cualquier hora con o sin alimentos	FG < 60: no hay experiencia de uso. No se recomienda	IH: no hay evidencias (no utilizar)
	A la semana, aumentar a 1,2 mg				Precaución IC
	Doble terapia con: MET o SU		Si se añade a SU reducir → riesgo hipoglucemias		
	Triple terapia: MET+SU, MET+PIO				
Lixisenatida	DI: 10 µg/1 vez al día s.c.	20 µg/1 vez al día	Una vez al día (dentro de la hora anterior del desayuno o cena)	FG < 50: experiencia limitada (usar con precaución)	IH: no precisa ajustar dosis
	Mantenimiento: 20 µg/1 vez al día			FG < 30 no utilizar	
	Doble terapia con: MET, SU, PIO y con insulina				
	Triple terapia: MET+SU, MET+PIO y con insulina				

DI: dosis inicial; FG: filtrado glomerular estimado; IC: insuficiencia cardíaca; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; LAR: liberación retardada; MET: metformina; PIO: pioglitazona; s.c.: subcutánea; SU: sulfonilureas.

Los análogos del GLP-1 aumentan la secreción de insulina posprandial y reducen la secreción de glucagón  
Modificada de referencia 8.



**Tabla 3** Diferencias entre los análogos del receptor GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) de acción corta y los de acción prolongada

Comparativa de agonistas del receptor GLP-1 de acción corta frente a los de acción prolongada		
Parámetros	Agonistas receptor de acción corta	Agonistas receptor de acción prolongada
Compuestos	Exenatida Lixisenatida	Exenatida-LAR Liraglutida
Vida media	2-5 h	12 h-varios días
<b>Efectos</b>		
Valores glucemia ayunas	Reducción modesta	Reducción elevada
Hiperglucemia posprandial	Reducción elevada	Reducción modesta
Secreción insulina en ayunas	Estimulación modesta	Estimulación elevada
Secreción insulina posprandial	Reducción	Estimulación modesta
Secreción glucagón	Reducción	Reducción
Vaciamiento gástrico	Enlentecido	Sin efecto
Presión sanguínea	Reducción	Reducción
Frecuencia cardíaca	Sin efecto o pequeño aumento (0-2 lpm)	Moderado aumento (2-5 lpm)
Reducción peso corporal	1-5 kg	2-5 kg
Inducción náuseas	20-50%, atenúa lentamente (semanas a muchos meses)	20-40%, atenúa rápidamente (~ 4-8 semanas)
GLP-1: péptido similar al glucagón-1; LAR: liberación retardada. Tomada y modificada de referencia 9.		

adaptase a las necesidades de cada paciente. La presentación de exenatida-LAR es una buena opción para los pacientes con dificultades para adherirse a los tratamientos al tratarse de una única opción semanal.

## Inhibidores de la enzima DPP4

Los iDPP4 aumentan el GLP-1 endógeno y el GIP mediante la inhibición de la enzima DPP4 que descompone las hormonas incretinas.

En nuestro país están autorizadas 4 moléculas iDPP4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina. Todas ellas están disponibles en combinación con MET, lo que facilita la adherencia terapéutica cuando se precisan los 2 fármacos.

Los iDPP4 tienen un efecto modesto en la reducción de la HbA1c, del 0,5 al 0,9%, un efecto neutro en el peso y bajo riesgo de hipoglucemias cuando se utilizan en monoterapia o en combinación con MET. El riesgo de hipoglucemias aumenta cuando se prescriben con SU o insulina, por lo que habría que ajustar la dosis de estas.

Los efectos secundarios más frecuentes de los iDPP4 son: infecciones de las vías respiratorias altas, nasofaringitis y cefaleas. También se han descrito algunos casos de pancreatitis aguda y reacciones graves de hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel).

De esta familia farmacológica se esperaban beneficios para el riesgo cardiovascular de las personas con DM2. Recientemente se han publicado los resultados del estudio SAVOR<sup>10</sup>, donde saxagliptina ha demostrado no aumentar la tasa de episodios isquémicos, por lo que se cumplió así el criterio de no inferioridad frente a placebo. Además, no produjo un incremento del riesgo de episodios adversos coronarios graves con hospitalización, aunque sí incrementó el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en una mayor proporción. En este estudio no se ha encontrado mayor riesgo de pancreatitis aguda, ni cáncer de páncreas. También se ha publicado recientemente el estudio EXAMINE<sup>11</sup>, realizado con alogliptina (iDPP4 no comercializado aún en nuestro país). En él se incluyeron pacientes que habían presentado un síndrome coronario agudo reciente y no se encontró mayor número de episodios cardiovasculares con alogliptina respecto a placebo. Tampoco se encontró aumento de pancreatitis, ni de cáncer de páncreas.

Aunque en los estudios realizados hasta la fecha los iDPP4 parecen seguros, se deberán seguir evaluando en estudios a largo plazo en la práctica clínica para asegurar su efectividad y perfil de seguridad, así como su influencia en la evolución y las complicaciones de la diabetes.

La principal desventaja para su utilización es su coste relativamente alto y su escasa experiencia de uso, si se comparan con otros fármacos que están comercializados desde hace décadas.

En la tabla 4 se presentan sus recomendaciones de uso<sup>8</sup>.



**Tabla 4** Características de los iDPP4 (inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4)

Fármaco <sup>a</sup>	Pauta	Dosis máxima <sup>b</sup>	Administración	IR grave (FG < 30 ml/min)	IR moderada (FG 30-60 ml/min)	Comentarios
<i>iDPP4 con mayor experiencia de uso y perfil de seguridad</i>						
Sitagliptina (25, 50, 100 mg)	100 mg/día	100 mg/día	Puede administrarse con o sin alimentos	Ajustar dosis a 25 mg/día	En IR moderada (FG 30-50 ml/min): 50 mg/día	Precaución en ≥ 75 años
	Monoterapia	Hemodiálisis: 25 mg/día	Para IR leve (FG > 50 ml/min): no precisa ajustar dosis			
	Doble terapia con: MET, SU, PIO Triple terapia: MET+SU, MET+PIO y con insulina					
<i>Otros iDPP4</i>						
Vildagliptina (50 mg)	Monoterapia, + MET o + glitazona: 50 mg 2 veces al día	100 mg/día	Puede administrarse con o sin alimentos.	Ajustar dosis a: 50 mg/día	Ajustar dosis a 50 mg/día	Determinación previa de pruebas hepáticas y repetirlas durante el primer año cada 3 meses y después de forma periódica
	+ SU: 50 mg 1 vez al día		Se ha de prescribir en dos dosis de 50 mg (mañana y noche)		En caso de IR leve (FG > 50 ml/min) no precisa ajustar dosis	
	Monoterapia Doble terapia con: MET, SU, PIO Triple terapia: MET+SU y con insulina					
Saxagliptina (2,5, 5 mg)	5 mg 1 vez/día (combinación con MET, SU, pioglitazona o insulina)	5 mg/día	Puede administrarse con o sin alimentos	Ajustar dosis a 2,5 mg/24 h (precaución, experiencia de uso limitada)	Ajustar dosis a 2,5 mg/día	Se metaboliza por citocromo P450 (potenciales interacciones)
				Hemodiálisis: no recomendada		Precaución en > 75 años
	Doble terapia con: MET, SU, PIO Triple terapia: MET+SU y con insulina					
Linagliptina (5 mg)	5 mg 1 vez al día	5 mg/día	Puede administrarse con o sin alimentos	No se requiere ajuste de dosis	No se requiere ajuste de dosis	Explicar signos de pancreatitis
	Monoterapia			Precaución en > 80 años		
	Doble terapia con: MET Triple terapia: MET+SU y con insulina					

FG: filtrado glomerular estimado; IR: insuficiencia renal; IC: insuficiencia cardíaca; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilureas. Los iDPP4 incrementan el valor de hormonas incretinas (GLP-1 y GIP).

<sup>a</sup>Las indicaciones difieren sensiblemente entre el grupo de iDPP4, consultar la ficha técnica individual de cada producto.

<sup>b</sup>Reevaluar la eficacia a los 6 meses. Si no se consigue una reducción HbA1c > 0,5% suspender el tratamiento.

Modificada de referencia 8.



## Posicionamiento terapéutico según las diferentes guías de práctica clínica y documentos de consenso

### Primer escalón terapéutico (monoterapia)

En el primer escalón terapéutico hay unanimidad en todas las GPC respecto a la utilización de MET cuando fallan las modificaciones de los estilos de vida.

Cuando MET está contraindicada o no se tolera hay diferencia entre las distintas GPC en cuál es la mejor opción terapéutica. Las recomendaciones de la guía NICE<sup>12</sup>, de las sociedades científicas de nuestro país (SED<sup>13</sup> y redGDS<sup>14</sup>) y las recomendaciones para el tratamiento de las personas con DM2 de los diferentes sistemas de salud autonómicos<sup>8,15</sup> recomiendan la utilización de SU en primer lugar (desaconsejando glibenclámid o clorpropamida). Recomiendan la utilización de iDPP4, solo si no se tolera SU o hay riesgo elevado de hipoglucemia.

Fuera de nuestro entorno, el documento de consenso ADA/EASD<sup>1</sup> recomienda, si la MET está contraindicada, utilizar indistintamente SU, iDPP4, pioglitazona, incluso análogos del GLP-1 si la pérdida de peso es esencial para el paciente. El documento de consenso de los endocrinos americanos (AACE)<sup>16</sup> recomienda en el primer escalón terapéutico, por orden de preferencia, MET, análogos del GLP-1, iDPP4, inhibidores de la alfa glucosidasa, inhibidores de SGLT2, glitazonas y, en último lugar, SU y meglitinidas.

### Segundo escalón terapéutico (doble terapia)

Los datos de comparaciones de las diferentes combinaciones de antidiabéticos orales no son concluyentes debido a la diversidad metodológica y al número insuficiente de ensayos clínicos. Faltan estudios que comparen los diferentes fármacos entre sí en el segundo escalón terapéutico.

En la GPC de la NICE y en las diferentes recomendaciones de las sociedades científicas de nuestro entorno, la asociación recomendada en primer lugar es MET más SU. Recomiendan utilizar iDPP4 o glitazonas si existe elevado riesgo de hipoglucemia o si las SU están contraindicadas.

En el consenso ADA/EASD se recomienda añadir a MET otro antidiabético oral (SU, glitazona o iDPP4), análogos de GLP-1 o insulina en función de las características del paciente. La AACE recomienda añadir a MET, por orden de preferencia, análogos del GLP-1 e iDPP4. Posteriormente recomienda utilizar glitazonas, inhibidores de SGLT2, insulina basal y, en último lugar, SU y glinidas.

En lo que están de acuerdo las diferentes GPC es que si no se consigue el objetivo de control fijado, y tras comprobar que el paciente tiene buena adherencia al fármaco, se debe cambiar por otro de mecanismo de acción diferente.

### Tercer escalón terapéutico

Llegados a este estadio del tratamiento, hay 2 opciones claramente diferenciadas, la introducción de la insulinización o la utilización de la triple terapia oral. La insulinización añadida a MET y SU es la alternativa con mayor evidencia y la que presenta mayor beneficio para el control glucémico. La utilización de un tercer fármaco no insulínico sería una opción adecuada para personas que no aceptan la insulinización o que por sus

condiciones sociales, laborales o por la presencia de obesidad, la insulinización no está recomendada. Los fármacos a utilizar son pioglitazona, iDPP4 o análogos del GLP-1. Solo el documento de consenso de AACE recomienda utilizar análogos del GLP-1 con preferencia a la insulinización basal.

Como se puede apreciar hay diferencias en el posicionamiento de los fármacos incretín miméticos en las diferentes GPC. Las de nuestro entorno y la NICE dan preferencia a las SU en todos los escalones terapéuticos, por ser los fármacos con más experiencia de uso. El consenso ADA/EASD las equipara con el resto de los fármacos, no priorizando entre ninguna familia farmacológica. En cambio el documento de consenso de AACE les da prioridad tras la MET y sitúa a los fármacos secretagogos en última posición para su utilización, por el riesgo de producir hipoglucemias.

## Conclusiones

Recientemente se ha publicado un análisis crítico del uso clínico de las terapias basadas en incretinas<sup>17,18</sup>. Entre los puntos fuertes de estos fármacos están haber demostrado ser eficaces en la reducción de la glucosa, sin presentar riesgos de hipoglucemias ni aumento de peso. Probablemente reducen en conjunto los episodios cardiovasculares. Hay una serie de puntos que se han de aclarar con la realización de nuevos estudios, como son la presencia de algunos casos de pancreatitis y si existe relación con algunos tipos de cáncer (páncreas y tiroides). Los efectos secundarios de los agonistas del receptor de GLP-1 (náuseas y vómitos), sobre todo en los de acción corta, pueden ser una limitación en su uso. Todas estas cuestiones probablemente se irán aclarando en el futuro, cuando aumente la experiencia de uso y aparezcan nuevos trabajos que están en marcha con estas familias de fármacos.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Inzuchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferranini L, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
2. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29:46-52.
3. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36:741-4.
4. Ficha técnica Byetta. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000698/WC500051845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf)
5. Ficha técnica Bydureon. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110617103730/anx\\_103730\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110617103730/anx_103730_es.pdf)
6. Ficha técnica Victoza. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001026/WC500050017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf)



7. Ficha técnica Lyxumia. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130201125120/anx\\_125120\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130201125120/anx_125120_es.pdf)
8. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. Servei Català de la Salut. Disponible en: [http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/PHF\\_APC/protocols/diabetis\\_mellitus\\_tipus2/PAUTA\\_DIABETIS\\_01.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_APC/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/PAUTA_DIABETIS_01.pdf)
9. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:728-42.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
11. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
12. NiCE. Clinical guideline management of type 2 diabetes. Management of blood glucose. Londres: National Institute for Clinical Excellence; 2009.
13. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Documento de consenso. *Av Diabetol.* 2010;26:331-8.
14. RedGEDAPS. Disponible en: [www.redgedaps.org](http://www.redgedaps.org)
15. Proceso asistencial integrado diabetes mellitus. Junta de Andalucía. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/diabetes\\_mellitus/diabetes\\_mellitus.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/diabetes_mellitus/diabetes_mellitus.pdf)
16. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013;19:327-36.
17. Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care.* 2013;36:2126-32.
18. 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;36:2118-25.