

# Importancia del control de las comorbilidades en DM2

Joan Barrot de la Puente

Médico de familia del Centro de Salud Jordi Nadal, Salt (Girona)

## RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa un grave problema de salud pública por su elevada prevalencia y su asociación con numerosas comorbilidades que agravan su evolución clínica. Estas incluyen hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, enfermedad cardiovascular, renal, hepática y trastornos de salud mental, entre otros. La mayoría de los pacientes con DM2 presenta multimorbilidad, lo que incrementa la complejidad asistencial, reduce la calidad de vida y aumenta el riesgo de complicaciones.

El abordaje integral de estas comorbilidades, tanto concordantes como discordantes, es esencial para mejorar el pronóstico del paciente. Las estrategias terapéuticas deben ir más allá del control glucémico e incluir intervenciones centradas en el paciente, modelos multidisciplinares y el uso de herramientas de estratificación del riesgo. Estudios clínicos han demostrado que tratamientos como los iSGLT-2 y arGLP-1 no solo mejoran el control metabólico, sino que reducen eventos cardiovasculares y renales, especialmente en poblaciones de alto riesgo.

Asimismo, es clave individualizar el tratamiento en personas mayores y frágiles, evitando hipoglucemias. El papel de la Atención Primaria es crucial para implementar un enfoque proactivo y personalizado. La correcta gestión de las comorbilidades en DM2 contribuye significativamente a mejorar la calidad de vida, reducir costes sanitarios y aumentar la supervivencia.

**Palabras clave:** comorbilidades, diabetes mellitus tipo 2, multimorbilidad, estratificación del riesgo.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye una de las principales amenazas para la salud pública mundial, debido a su alta prevalencia y su estrecha asociación con múltiples comorbilidades que agravan su complejidad clínica y aumentan el riesgo de complicaciones. Estas condiciones contribuyen a una mayor carga asistencial, deterioran la calidad de vida y suponen un desafío creciente para los sistemas sanitarios.

Las **comorbilidades** en la DM2, definidas como enfermedades coexistentes que afectan negativamente a su evolución, abarcan desde alteraciones cardiovasculares, renales y neurovasculares hasta trastornos de salud mental. Su detección y manejo precoz son fundamentales para implementar estrategias terapéuticas eficaces, orientadas no solo al control glucémico, sino también a la prevención y tratamiento integral de las complicaciones sistémicas asociadas<sup>1,2</sup>.

**Es fundamental delimitar conceptualmente distintos términos relacionados con la coexistencia de enfermedades crónicas**, ya que su correcta comprensión resulta clave para

un abordaje clínico eficaz y una adecuada planificación asistencial:<sup>3</sup>

- **Comorbilidad** se refiere a la presencia de una enfermedad o trastorno que coexisten con una enfermedad principal o *afección índice*. Esta definición implica una jerarquía clínica, en la que las demás condiciones se analizan en relación con la enfermedad principal.
- **Multimorbilidad**, en cambio, hace referencia a la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas sin priorizar ninguna de ellas.
- **Comorbilidades concordantes** son aquellas enfermedades que comparten mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo o estrategias terapéuticas comunes con la afección índice. Esto puede facilitar un abordaje clínico integrado.
- **Comorbilidades discordantes** son aquellas que no comparten una vía fisiopatológica conocida ni tratamiento común con la afección índice, lo que puede complicar la gestión clínica debido a requerimientos terapéuticos divergentes.

Entre las comorbilidades más prevalentes destacan la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad, el síndrome metabólico, la enfermedad renal crónica (ERC), el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la apnea obstructiva del sueño (AOS) y la enfermedad hepática grasa metabólica (MASLD). Las comorbilidades psicosociales, especialmente la depresión y la ansiedad, afectan de forma significativa el autocuidado y la adherencia terapéutica, y están vinculadas a factores metabólicos como la hiperglucemia sostenida y el estrés oxidativo.

### MULTIMORBILIDADES EN EL PACIENTE CON DIABETES

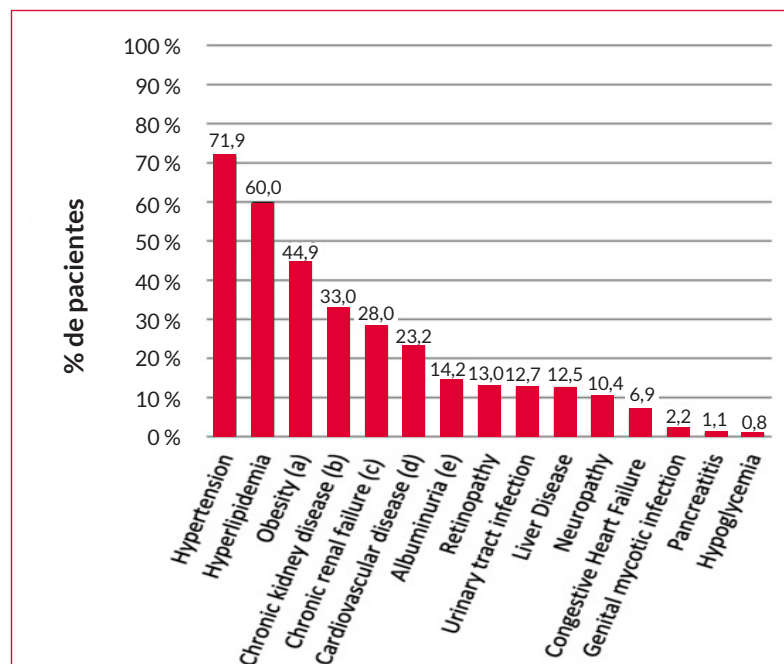
La **multimorbilidad en la DM2** es altamente prevalente y representa un factor determinante en la complejidad asistencial. Más del 90 % de los pacientes con DM2 presentan al menos dos enfermedades crónicas concomitantes, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad, ERC y la enfermedad cardiovascular (ECV). Estas comorbilidades, en su mayoría concordantes, comparten mecanismos fisiopatológicos como **la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la disfunción endotelial**, lo que permite un abordaje terapéutico parcialmente integrado.

La carga de **multimorbilidad se incrementa con la edad, la duración de la diabetes y el nivel de privación socioeconómica**.

En personas mayores de 65 años y con más de 10 años de evolución de DM2, se observan tasas elevadas de complicaciones en órganos diana, como el infarto agudo de miocardio o la enfermedad renal terminal. Hasta un 49 % de los mayores de 75 años presenta multimorbilidad compleja ( $\geq 4$  comorbilidades). Asimismo, se ha descrito una alta prevalencia de obesidad en adultos jóvenes con DM2. Las desigualdades sociales condicionan esta carga: en las áreas más desfavorecidas, la prevalencia de  $\geq 4$  enfermedades crónicas ajustada por edad alcanza el 4,4 %, frente al 2,9 % en las zonas más acomodadas<sup>3</sup>.

Un estudio poblacional en Cataluña, basado en la base de datos SIDIAP, confirma esta elevada carga: el 72 % de los pacientes con DM2 presenta HTA, el 60 % dislipemia, el 45 % obesidad, el 33 % ERC y el 23 % ECV. El 82 % convive con al menos dos comorbilidades y el 31 % con cuatro o más, proporción que se eleva al 41 % en los mayores de 75 años. Las combinaciones más frecuentes —HTA con dislipemia, obesidad, ERC o ECV— reflejan patrones de coprevalencia que refuerzan la necesidad de estrategias de manejo integradas (Figura 1).<sup>4</sup>

Figura 1. Prevalencia de comorbilidades en pacientes con DM2 en la población total.



Fuente: Mata-Cases *et al.*<sup>4</sup>

La presencia de comorbilidades, especialmente aquellas que afectan órganos diana, se **asocia a un peor control glucémico**. Solo el 56 % de los pacientes con DM2 mantiene una HbA1c <7 %, proporción que disminuye al 44 % en presencia de tres o más comorbilidades en órganos diana, lo que condiciona tanto el riesgo de complicaciones como la selección del tratamiento hipoglucemiante<sup>4</sup>.

Datos de la *National Health Interview Survey* (NHIS, 2018) en Estados Unidos reflejan una elevada prevalencia de multimorbilidad entre adultos no institucionalizados: el 27,2 % convive con dos o más enfermedades crónicas, cifra que se eleva con la edad y es superior en mujeres (28,4 %) frente a los hombres (25,9 %). Las disparidades son notables: el 76,9 % de los mayores de 65 años beneficiarios de Medicare y Medicaid presenta multimorbilidad, con mayores tasas en áreas rurales (34,8 %) que urbanas (26,1 %), lo que evidencia desigualdades en salud asociadas al sexo, la edad, el origen étnico, el tipo de cobertura sanitaria y el entorno geográfico<sup>5</sup>.

El impacto clínico y económico de la multimorbilidad también ha sido documentado. Un análisis del *Medical Expenditure Panel Survey* (2011-2013) reveló que los pacientes con comorbilidades, tanto concordantes como discordantes, recibían mejor atención en diabetes; sin embargo, aquellos con comorbilidades discordantes mostraban peor calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y un gasto sanitario significativamente mayor (9.210 USD/año frente a 4.891 USD en pacientes sin comorbilidades), subrayando la necesidad de modelos de atención individualizados y centrados en la complejidad del paciente<sup>6</sup>.

De forma consistente, un estudio en Turquía (edad media: 69,3 años; duración media de la DM2: 22,2 años) mostró una elevada prevalencia de comorbilidades: HTA (84,9 %), hiperlipidemia (65,6 %), obesidad (54,4 %), nefropatía diabética (36,6 %), cardiopatía isquémica (22,8 %), retinopatía (18,5 %) e ictus (4,8 %). Estas se asociaron significativamente con mayor edad, mayor duración de la diabetes y uso de insulina<sup>7</sup>.

### MANEJO INTEGRAL DE PACIENTES CON DIABETES Y COMORBILIDADES

La revisión de Seidu *et al.* ofrece una visión detallada de la elevada carga de comorbilidades en DM2, evidenciando su impacto negativo sobre la calidad de vida, el pronóstico clínico y la complejidad terapéutica. La coexistencia de múltiples condiciones crónicas es un hallazgo constante que subraya la necesidad de un enfoque de atención integral más allá del control glucémico.

En este contexto, se promueve un **modelo multidisciplinar, centrado en el paciente**, que incluya la detección, la prevención y el tratamiento de comorbilidades, especialmente las cardiovasculares. Un documento de consenso internacional propone herramientas prácticas para médicos de Atención Primaria, incluyendo un algoritmo de estratificación del riesgo y directrices adaptadas a distintos perfiles clínicos (riesgo muy alto, elevado o fragilidad), facilitando una intervención más eficaz y coordinada.

Dado que las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad en esta población, resulta prioritario disponer de guías claras, aplicables en el ámbito de la Atención Primaria, donde los profesionales tienen un papel clave para liderar un modelo asistencial centrado en el paciente y adaptado a la complejidad clínica que caracteriza la DM2.

### 1. Importancia del manejo integral en Atención Primaria<sup>8</sup>

- Más del 90 % de los pacientes con DM2 son atendidos en el primer nivel asistencial.
- La multimorbilidad es la norma, no la excepción, lo que complica la toma de decisiones clínicas y contribuye a la inercia terapéutica.
- La atención centrada en el paciente y el uso de herramientas de estratificación del riesgo mejoran la adherencia y los resultados clínicos.

El manejo de la diabetes mellitus (DM) exige un enfoque multidisciplinar y coordinado, que integre profesionales de Atención Primaria, especialistas hospitalarios, personal de enfermería, dietética, actividad física, salud mental y otros ámbitos. Este modelo permite optimizar el control glucémico y abordar de forma integral factores de riesgo clave como la hipertensión, la dislipemia, la obesidad y el tabaquismo, reduciendo así de manera significativa los eventos cardiovasculares en personas con DM2. La evidencia respalda firmemente la efectividad de intervenciones multifactoriales para prevenir complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares.

Un ejemplo paradigmático es el **estudio Steno-2**, que demostró que una intervención intensiva y multifactorial durante 7,8 años se tradujo, tras más de dos décadas de seguimiento, en una ganancia mediana de 7,9 años de vida y una reducción significativa de la mortalidad global (-45 %) y de las complicaciones microvasculares (-33 %)<sup>9</sup>. Este abordaje debe sustentarse en un modelo de atención centrado en la persona, basado en la educación estructurada, el cambio en el estilo de vida y la toma de decisiones compartida.

## 2. Estratificación del riesgo cardiovascular

- Se recomienda identificar pacientes con *muy alto riesgo cardiovascular*: historia de ECV establecida, disminución del filtrado glomerular estimado (FGe), albuminuria o diagnóstico temprano de DM2.
- El resto de pacientes con DM2 se consideran de *alto riesgo cardiovascular*.

## 3. Evidencia de eficacia y seguridad de fármacos antidiabéticos

- Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y los agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1) han demostrado beneficios cardiovasculares y renales en múltiples ensayos clínicos aleatorizados (Tablas 1 y 2).
- Se sugiere su uso precoz en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, incluso como terapia combinada inicial con metformina.
- La elección del fármaco debe considerar los efectos adversos, comorbilidades, preferencias del paciente y coste.

Una revisión sistemática analiza tres ensayos clínicos clave sobre iSGLT-2: **DECLARE-TIMI 58, CANVAS y EMPA-REG OUTCOME**. Las tasas de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) por 1000 pacientes-año fueron más bajas en DECLARE-TIMI 58 (22,6), frente a CANVAS (24,2) y EMPA-REG OUTCOME (37,4), con reducciones relativas del riesgo del 7 %, 14 % y 14 %, respectivamente. DECLARE-TIMI 58 también registró la menor incidencia de eventos cardiorrenales, mientras que EMPA-REG OUTCOME mostró la mayor<sup>10</sup> (Tabla 1).

Las diferencias en los criterios de inclusión podrían explicar, al menos en parte, estas variaciones. DECLARE-TIMI 58 incluyó una población con mejor función renal basal (TFG media de 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en comparación con CANVAS (76,5) y EMPA-REG (74). Además, EMPA-REG OUTCOME se centró exclusivamente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (99,2 %), mientras que CANVAS y DECLARE-TIMI 58 incluyeron poblaciones más heterogéneas, con un 65,6 % y 40,6 % de pacientes con enfermedad cardiovascular, respectivamente.

Tabla 1. iSGLT-2, estudios de seguridad CV.

Estudios	EMPA-REG <sup>1</sup> Empagliflozina	CANVAS <sup>2</sup> Canagliflozina	DECLARE <sup>3</sup> Dapagliflozina	VERTIS <sup>4</sup> Ertugliflozina
<b>3 pt MACE.</b>	<b>0,86</b> 0,74-0,99	<b>0,86</b> 0,75-0,97	<b>0,93</b> 0,84-1,03	<b>0,97</b> 0,85-1,11
<b>Muerte CV</b>	<b>0,62</b> 0,49-0,77	<b>0,87</b> 0,72-1,06	<b>0,98</b> 0,82-1,17	<b>0,92</b> 0,77-1,11
<b>IAM no fatal</b>	<b>0,87</b> 0,70-1,09	<b>0,85</b> 0,69-1,05	<b>0,89</b> 0,77-1,01	<b>1,00</b> 0,86-1,27
<b>Ictus no fatal</b>	<b>1,24</b> 0,92-1,67	<b>0,90</b> 0,71-1,15	<b>1,01</b> 0,84-1,21	<b>1,00</b> 0,76-1,32
<b>Hospitalización por IC</b>	<b>0,65</b> 0,50-0,85	<b>0,67</b> 0,52-0,87	<b>0,73</b> 0,61-0,88	<b>0,70</b> 0,54-0,90
<b>Muerte por cualquier causa</b>	<b>0,68</b> 0,57-0,82	<b>0,87</b> 0,74-1,01	<b>0,93</b> 0,82-1,04	
<b>MCV o Hospitalización per IC</b>			<b>0,83</b> <sup>objetivo primario</sup> 0,73-0,95	<b>0,88</b> 0,75-1,03
<b>Objetivo renal</b>	<b>0,54</b> 0,40-0,75	<b>0,60</b> 0,47-0,77	<b>0,53</b> 0,43-0,66	<b>0,81</b> 0,64-1,03

<sup>1</sup>N Engl J Med 2015; 373:2117-2128. <sup>2</sup>N Engl J Med 2017; 377:644-657. <sup>3</sup>N Engl J Med 2018; 10 october. <sup>4</sup>N Engl J Med. 2020; 383(15):1425-1435. IC: insuficiencia cardiaca, MCV: muerte CV, 3 pt. MACE: muerte cardiovascular o infarto fatal o no fatal o ACV fatal o no fatal.

Fuente: J. Barrot. Diabetes práctica 2023; 14(04):111-152.

Los **arGLP-1** han demostrado beneficios significativos en pacientes con DM2, independientemente de su formulación subcutánea u oral. Un metaanálisis, que incorpora datos actualizados de los ensayos SOUL (semaglutida oral) y FLOW (semaglutida subcutánea semanal), evaluó de forma conjunta los efectos cardiovasculares, renales y sobre la mortalidad de estos fármacos<sup>11</sup>.

Los resultados muestran una reducción del 14 % en la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) (HR 0,86; IC del 95 %: 0,81-0,90) y en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca (HR 0,86; IC del 95 %: 0,79-0,93). Asimismo, se observó una disminución del 17 % en la ocurrencia de eventos renales compuestos graves (HR 0,83; IC del 95 %: 0,75-0,92), y una reducción del 12 % en la mortalidad por cualquier causa (HR 0,88; IC del 95 %: 0,82-0,93). No se identificaron diferencias relevantes según la vía de administración, ni aumentos significativos en eventos adversos graves.

En conclusión, los arGLP-1 constituyen una estrategia terapéutica eficaz y segura para la reducción del riesgo cardiovascular, la protección renal y la mejora de la supervivencia en personas con DM2, consolidando su papel clave en el abordaje integral de esta población de alto riesgo<sup>11</sup> (Tabla 2).

### 4. Comorbilidades específicas abordadas

- **Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:** principal causa de morbimortalidad; arGLP-1 e iSGLT-2 han demostrado reducción de eventos cardiovasculares.
- **Insuficiencia cardiaca:** beneficio claro con iSGLT-2 (ej. dapagliflozina, empagliflozina) (Tabla 3).

Los iSGLT-2, como dapagliflozina y empagliflozina, han demostrado eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca tanto en pacientes con DM2 como en aquellos sin diabetes.

Los objetivos terapéuticos en la insuficiencia cardiaca se centran en mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes, así como en prevenir las hospitalizaciones y reducir la mortalidad. El abordaje debe ser integral e individualizado e incluye recomendaciones generales (como el control del peso, la adherencia dietética y la actividad física adaptada) y tratamiento farmacológico basado en la evidencia (bloqueadores del sistema renina-angiotensina, betabloqueantes, antagonistas de los mineralocorticoides, iSGLT-2, entre otros).

**Tabla 2.** arGLP-1, estudios de seguridad CV.

	LEADER <sup>1</sup>	SUSTAIN-6 <sup>2</sup>	EXSCEL <sup>3</sup>	HARMONY <sup>4</sup>	REWIND <sup>5</sup>	PIONEER-6 <sup>6</sup>	FLOW <sup>7</sup>	SOUL <sup>8</sup>
	Liraglutida sc	Semaglutida sc	Exenatide sc	Albiglutide sc	Dulaglutide sc	Semaglutide oral	Semaglutide sc	Semaglutide oral
3pt. MACE	0.87 0.78-0.97	0.74 0.58-0.95	0.91 0.83-1.00	0.78 0.68-0.90	0.88 0.79-0.99	0.79 0.57-1.11	0.82 0.68-0.98	0.86 0.77-0.96
Muerte CV	0.78 0.66-0.93	0.98 0.65-1.48	0.88 0.76-1.02	0.93 0.73-1.19	0.91 0.78-1.06	0.49 0.27-0.92	0.71 0.56-0.89	0.93 0.80-1.09
IAM fatal o no fatal	0.86 0.73-1.00	0.81 0.57-1.16	0.97 0.85-1.10	0.75 0.61-0.90	0.96 0.79-1.15	1.18 0.73-1.90	0.79 0.56-1.11	0.73 0.61-0.88
ACV fatal o no fatal	0.86 0.71-1.06	0.65 0.41-1.03	0.85 0.70-1.03	0.86 0.66-1.14	0.76 0.62-0.94	0.74 0.35-1.57	1.21 0.85-1.72	0.95 0.76-1.17
Mortalidad por todas las causas	0.85 0.74-0.97	1.05 0.74-1.50	0.86 0.77-0.97	0.95 0.79-1.16	0.90 0.80-1.01	0.51 0.31-0.84	0.80 0.67-0.95	0.91 0.80-1.02
Hospitalización por IC	0.87 0.73-1.05	1.11 0.77-1.61	0.94 0.78-1.13	0.71 0.53-0.94	0.93 0.77-1.12	0.86 0.48-1.44	0.73 0.58-0.92	0.86 0.69-1.08
Compuesto renal	0.78 0.67-0.92	0.64 0.46-0.88	0.88 0.76-1.01	2 0.37-10.87	0.85 0.77-0.93		0.79 0.66-0.94	0.86 0.66-1.10
Deterioro función renal	0.89 0.67-1.19	1.28 0.64-2.58	0.88 0.74-1.05	Ⓒ	0.70 0.57-0.85		0.73 0.59-0.89	0.81 0.59-1.11

<sup>1</sup>Marso SP. N Engl J Med 2016; 375:311-322. <sup>2</sup>Marso SP. N Engl J Med 2016;375:1834-1844. <sup>3</sup>Holman RR. N Engl J Med 2017;377:1228-1239. <sup>4</sup>Hernández AF. Lancet 2018;392:1519-1529. <sup>5</sup>Gerstein HC. Lancet 2019;394:121-130. <sup>6</sup>Husain M. N Engl J Med 2019;381:841-851. <sup>7</sup>Perkovic V. N Engl J Med 2024;391:109-121. <sup>8</sup>McGuire DK. Diabetes Obes Metab 2023;25:1932-1941.

Tabla 3. iSGLT-2, estudios de insuficiencia cardiaca (ICFEr, ICFEp).

Estudio	DAPA-HF <sup>1</sup>	EMPEROR-reduced <sup>2</sup>	SOLOIST-WHF <sup>3</sup>	EMPEROR-preserved <sup>4</sup>	DELIVER <sup>5</sup>
	Dapagliflozina	Empagliflozina	Sotagliflozina	Empagliflozina	Dapagliflozina
Muerte CV o HIC	<b>0,74</b> 0,65-0,85	<b>0,75</b> 0,65-0,86	<b>0,67</b> 0,52-0,85	<b>0,79</b> 0,69-0,90	<b>0,82</b> 0,73-0,92
Muerte CV	<b>0,82</b> 0,69-0,98	<b>0,92</b> 0,75-1,12	<b>0,84</b> 0,58-1,22	<b>0,91</b> 0,76-1,09	0,88 0,74-1,05
1a. Hospitalización IC	<b>0,70</b> 0,59-0,83	<b>0,69</b> 0,59-0,81	<b>0,64</b> 0,49-0,83	<b>0,71</b> 0,60-0,83	0,76 0,55-1,07
Total HIC ( 1a y recurrente)	<b>1,24</b> 0,92-1,67	<b>0,70</b> 0,58-0,85	<b>1,01</b> 0,84-1,21	<b>0,73</b> 0,61-0,88	0,77 0,67-0,89
Renal: descenso %FGe	<b>0,71</b> 0,44-1,16	<b>0,50</b> 0,32-0,77		<b>0,95</b> 0,73-1,24	
Mortalidad por todas las causas	<b>0,83</b> 0,71-0,97	<b>0,92</b> 0,77-1,10	<b>0,82</b> 0,59-1,14	<b>1</b> 0,87-1,15	0,94 0,83-1,07
KCCQ-CSS	<b>1.81</b>	<b>1.71</b>	<b>4.1</b>	<b>1.32</b>	<b>2.4</b>

<sup>1</sup>N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. <sup>2</sup>N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. <sup>3</sup>N Engl J Med. 2021;384 2):117-128. <sup>4</sup>N Engl J Med. 2021; 385:1451-1461. <sup>5</sup>N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.

KCCQ-CSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score, HIC: hospitalización por IC.

- **Nefropatía diabética:** los iSGLT-2 han demostrado eficacia en retrasar la progresión renal (Tabla 4).

El abordaje temprano de la nefropatía diabética protege la función renal, evitando su progresión a insuficiencia terminal.

Los **ensayos clínicos CANVAS Program y CREDENCE**, ambos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, evaluaron la eficacia y seguridad de la canagliflozina en pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular o ERC albuminúrica. El CANVAS Program incluyó 10.142 participantes y evidenció una reducción del 14 % en eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) frente a placebo (HR 0,86; IC del 95 %: 0,75-0,97; p < 0,001). Por su parte, CREDENCE, con 4.401 pacientes, mostró una reducción del 30 % en un desenlace compuesto por fracaso renal, duplicación sostenida de creatinina sérica o muerte por causas renales o cardiovasculares (HR 0,70; IC 95 %: 0,59-0,82; p < 0,001)<sup>12</sup>. Estos resultados confirman que la canagliflozina mejora significativamente los desenlaces cardiovasculares, renales y de mortalidad en personas con DM2 y alto riesgo, consolidándose como un avance terapéutico fundamental.

Por otra parte, el uso de iSGLT-2 podría estar infrautilizado en adultos mayores con DM2 debido a preocupaciones sobre su seguridad. Un análisis conjunto de 14.543 participantes de los estudios CANVAS Program y CREDENCE evaluó la eficacia y seguridad de la canagliflozina según grupos etarios (< 65, 65-< 75 y ≥ 75 años). Los beneficios de la canagliflozina sobre los eventos cardiovasculares y la progresión de la enfermedad renal fueron consistentes en todos los grupos de edad. En conjunto, estos hallazgos respaldan el uso de canagliflozina en adultos mayores con DM2, sin evidenciar preocupaciones adicionales de seguridad específicas en este grupo poblacional.

El **estudio clínico CREDENCE**, aleatorizado y doble ciego, evaluó la eficacia de canagliflozina (100 mg/día) frente a placebo en 4.401 pacientes con DM2 y ERC con albuminuria, todos bajo tratamiento estándar con bloqueo del sistema renina-angiotensina. Los participantes tenían una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 30 y <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y un cociente albúmina/creatinina de 300 a 5.000 mg/g<sup>13</sup>.

Tabla 4. iSGLT-2, estudios renales.

Estudio	CREDESCENCE <sup>1</sup>	DAPA-CKD <sup>2</sup>	SCORED <sup>3</sup>	EMPA-KIDNEY <sup>4</sup>
	Canagliflozina	Dapagliflozina	Sotagliflozina	Empagliflozina
Compuesto renal (creat / ERT)	<b>0,70</b> 0,59-0,82	<b>0,61</b> 0,58-0,72	<b>0,71</b> 0,46-1,08	<b>0,72</b> 0,64-0,82
Muerte CV	<b>0,78</b> 0,61-1,00	<b>0,81</b> 0,58-1,12	<b>0,90</b> 0,573-1,12	<b>0,84</b> 0,60-1,19
MCV o HIC	<b>0,69</b> 0,57-0,83	<b>0,71</b> 0,55-0,92	<b>0,74</b> 0,63-0,88	<b>0,84</b> 0,67-1,07
3 pt. MACE	<b>0,80</b> 0,67-0,95		<b>0,77</b> 0,65-0,91	
HIC	<b>0,61</b> 0,47-0,80		<b>0,67</b> 0,55-0,82	
Mortalidad por todas las causas	<b>0,83</b> 0,68-1,02	<b>0,69</b> 0,53-0,80	<b>0,99</b> 0,83-1,18	<b>0,87</b> 0,70-1,08
Mortalidad renal, ERT o MCV	<b>0,73</b> 0,61-0,87	<b>0,56</b> 0,45-0,92		<b>0,73</b> 0,59-0,89

<sup>1</sup>N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306. <sup>2</sup>N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. <sup>3</sup>N Engl J Med. 2021;384(2):129-139. <sup>4</sup>N Engl J Med. 2022. Nov 4. ERT: enfermedad renal terminal, HIC: hospitalización por insuficiencia cardiaca, IC: insuficiencia cardiaca, MCV: muerte CV, IAM no fatal o AVC no fatal, 3 pt. MACE: muerte cardiovascular o infarto fatal o no fatal o ACV fatal o no fatal  
Fuente: J.Barrot. Diabetes práctica 2023; 14(04):111-152.

Tras una mediana de seguimiento de 2,62 años, la canagliflozina redujo significativamente el riesgo del desenlace primario en un 30 % (HR 0,70; IC del 95 %: 0,59-0,82;  $p < 0,0001$ ). Además, se observaron reducciones del 34 % en la progresión de la enfermedad renal, 32 % en la enfermedad renal terminal, 20 % en eventos cardiovasculares mayores y 39 % en hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, sin aumento significativo de eventos adversos relevantes como amputaciones o fracturas. Estos resultados avalan la canagliflozina como una opción eficaz y segura para reducir el riesgo cardiorrenal en pacientes con DM2 y ERC.

En pacientes con DM2 y albuminuria, los **iSGLT-2, los arGLP-1 y el antagonista no esteroideo del receptor mineralocorticoide (ns-MRA), como la finerenona**, han demostrado reducir de forma significativa eventos cardiovasculares, renales y mortalidad. Un análisis comparativo frente al tratamiento convencional (bloqueo del sistema renina-angiotensina y control de factores de riesgo) evidenció que la combinación de estos fármacos reduce en un 35 % el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR 0,65; IC del 95 %: 0,55-0,76), con una reducción absoluta del 4,4 % a 3 años y un número necesario a tratar (NNT) de 23<sup>14</sup>.

En un paciente de 50 años, esta estrategia terapéutica se traduce en ganancias clínicas relevantes: 3,2 años libres de eventos cardiovasculares mayores y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca; 5,5 años sin progresión de ERC; 2,2 años sin muerte cardiovascular y 2,4 años más de supervivencia global. Incluso bajo una hipótesis conservadora de eficacia aditiva al 50 %, se mantienen mejoras sustanciales en todos los desenlaces. En conclusión, la combinación de iSGLT-2, arGLP-1 y ns-MRA constituye una estrategia eficaz y personalizada que optimiza la prevención cardiorrenal y la supervivencia en pacientes con DM2 y albuminuria moderada o severa, apoyando un abordaje integral y proactivo en esta población de alto riesgo.

- **Pacientes frágiles o ancianos:** es necesario individualizar objetivos glucémicos evitando hipoglucemias. Se promueve el uso de fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia.

El envejecimiento de la población conlleva un aumento de la prevalencia de la DM2 y, con ello, una mayor frecuencia de situaciones clínicas complejas como la fragilidad, presente en un 10-12 % de la población general y hasta en un 30 % de las personas con DM2. Esta condición,

potencialmente reversible, se asocia a un mayor riesgo de discapacidad, hospitalización y mortalidad, y representa un reto clave en el manejo de los pacientes mayores con DM2.

En edades avanzadas, donde los beneficios del control glucémico estricto son limitados y controvertidos, el objetivo terapéutico debe centrarse en preservar la calidad de vida y la funcionalidad, minimizando los efectos adversos, especialmente el riesgo de hipoglucemia. En este contexto, se recomienda simplificar los regímenes terapéuticos y optar por antidiabéticos no insulínicos con bajo riesgo hipoglucemiante, como los **inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4)**. Por el contrario, se desaconseja el uso de sulfonilureas y de insulinas, en particular las prandiales y las mezclas, salvo indicación clínica justificada<sup>15</sup>.

- **Cáncer y enfermedad hepática:** existen consideraciones especiales por la interacción con tratamientos y limitación en el uso de ciertos fármacos (e.g. tiazolidinedionas).

## 5. Barreras en Atención Primaria

- Falta de formación continua, sobrecarga asistencial y escasa incorporación de la perspectiva de atención primaria en las guías clínicas.

Un manejo adecuado de las comorbilidades en la DM2 es esencial para mejorar el pronóstico global del paciente. Su control no solo reduce la incidencia de complicaciones agudas y crónicas, sino que también contribuye significativamente a optimizar la calidad de vida, disminuir la carga asistencial y los costes sanitarios, y prolongar la supervivencia. Integrar el abordaje de las comorbilidades dentro de una estrategia terapéutica centrada en el paciente permite una atención más eficiente y personalizada, reforzando así la necesidad de un enfoque multidisciplinar y proactivo como eje central en el tratamiento integral de la DM2.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes*. 2021 Feb;15(1):31-51. doi: 10.1016/j.pcd.2020.05.004.
2. Bodke H, Wagh V, Kakar G. Diabetes Mellitus and Prevalence of Other Comorbid Conditions: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Nov 24;15(11):e49374. doi: 10.7759/cureus.49374.
3. Cicek M, Buckley J, Pearson-Stuttard J, Gregg EW. Characterizing Multimorbidity from Type 2 Diabetes: Insights from Clustering Approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):531-558. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.012.
4. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Oct 28;9(10):e031281. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031281.
5. Boersma P, Black LI, Ward BW. Prevalence of Multiple Chronic Conditions Among US Adults, 2018. *Prev Chronic Dis*. 2020 Sep 17;17:E106. doi: 10.5888/pcd17.200130.
6. An J, Le QA, Dang T. Association between different types of comorbidity and disease burden in patients with diabetes. *J Diabetes*. 2019 Jan;11(1):65-74. doi: 10.1111/1753-0407.12818.
7. Akın S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2020 Oct;14(5):431-434. doi: 10.1016/j.pcd.2019.12.006. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31902582.
8. [https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement\\_1/S59/157568/4-Comprehensive-Medical-Evaluation-and-Assessment](https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S59/157568/4-Comprehensive-Medical-Evaluation-and-Assessment)
9. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016 Nov;59(11):2298-2307. doi: 10.1007/s00125-016-4065-6. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27531506; PMCID: PMC5506099.
10. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, Lee AY, Lerma EV, Rosol ZP, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2018 Jun 30;19(2):41-49. doi: 10.31083/j.rcm.2018.02.907.
11. Lee MMY, Sattar N, Pop-Busui R, Deanfield J, Emerson SS, Inzucchi SE, et al.; SOUL Trial Investigators. Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting Injectable and Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Diabetes Care*. 2025 May 1;48(5):846-859. doi: 10.2337/dc25-0241. PMID: 40156846.
12. Chen AX, Fletcher R, Neuen BL, Neal B, Arnott C. An overview of the CANVAS Program and CREDENCE trial: The primary outcomes and key clinical implications for those managing patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Oct;26 Suppl 5:5-13. doi: 10.1111/dom.15751. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39036974.

13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
14. Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, Claggett BL, Fletcher RA, Arnett C, et al. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared With Conventional Care in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation.* 2024 Feb 6;149(6):450-462. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067584. Epub 2023 Nov 12. PMID: 37952217.
15. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp (Barc).* 2018 Mar;218(2):74-88. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2017.12.003. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29366502.