

## Intensificación terapéutica en paciente con DM2. Un enfoque integral para mejorar la salud y la calidad de vida

Luis Ávila Lachica

Médico especialista en medicina familiar y comunitaria. U.G.C. Vélez Norte. Consultorio Almachar. Almachar (Málaga)

Carmen Gómez García

Especialista en medicina familiar y comunitaria de la Unidad de Gestión Clínica Vélez-Norte, Vélez (Málaga)

### RESUMEN

La intensificación terapéutica precoz en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se presenta como una estrategia clave para mejorar el control glucémico y prevenir complicaciones a largo plazo. Diversos estudios, como UKPDS y DCCT, han evidenciado que un control intensivo de la glucosa desde etapas tempranas reduce significativamente la incidencia de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macrovasculares (infarto, ictus), así como la mortalidad general. Este fenómeno, conocido como “efecto legado”, respalda la importancia de actuar precozmente.

Entre las ventajas del tratamiento intensivo precoz se encuentran la mejora del control glucémico, la flexibilidad terapéutica, el uso de tecnologías avanzadas y una mayor adherencia del paciente. Sin embargo, también se identifican desafíos como el mayor riesgo de hipoglucemias, el coste elevado, la polifarmacia y el posible aumento de peso. La educación del paciente y la personalización del tratamiento son factores cruciales para garantizar el éxito de esta estrategia.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) destacan por su eficacia en la reducción de mortalidad y eventos cardiovasculares y renales, representando una opción terapéutica preferente. En conclusión, la intensificación precoz, cuando es individualizada y apoyada adecuadamente, constituye una herramienta poderosa para mejorar el pronóstico en la DM2.

**Palabras clave:** intensificación precoz, efecto legado, complicaciones vasculares, diabetes mellitus tipo 2.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica, progresiva y de alta prevalencia. La progresiva pérdida de función de  $\beta$ -célula y el aumento de resistencia insulínica en la DM2 hacen que muchos pacientes no alcancen el objetivo glucémico únicamente con metformina y cambio de estilo de vida. Es, por tanto, clave plantear una estrategia de *intensificación terapéutica* que no solo persiga disminuir la hemoglobina glicosilada (HbA1c), sino también que sea capaz de reducir el riesgo cardiovascular, renal, microvascular y mejorar la calidad de vida.

Las guías recientes de la American Diabetes Association (ADA) y de European Association for the Study of Diabetes (EASD)

inciden en la individualización del tratamiento, priorizando el uso fármacos con evidencia cardiorrenal y el peso, abordando también de forma temprana la inercia terapéutica<sup>1</sup>.

En Atención Primaria, donde se establece la mayoría del seguimiento y ajuste de la DM2, esta intensificación debe integrarse en un plan global; un enfoque integral para mejorar la salud y la calidad de vida del paciente con diabetes: cambios en estilo de vida, comorbilidades, polifarmacia, factores psicosociales, y evaluación de complicaciones.

La ADA destaca la importancia del control glucémico precoz en sus directrices, señalando que la mejora de la glucemia

reduce las complicaciones microvasculares cuando se instaura en una fase temprana del curso de la enfermedad. Lograr una glucemia cercana a la normal en una fase temprana puede prevenir el desarrollo de complicaciones irreversibles. El concepto de “memoria metabólica” o “efecto legado” en la DM2 se refiere a los beneficios a largo plazo del control glucémico temprano e intensivo sobre el riesgo de desarrollar complicaciones<sup>2</sup>. Estudios de referencia como el UKPDS han demostrado que el control glucémico intensivo con fármacos orales, en comparación con el tratamiento convencional, reduce significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares, infarto de miocardio (17 %) y mortalidad por cualquier causa (10 %) con beneficios que persisten incluso décadas después de finalizado el ensayo<sup>3</sup>. De forma similar, el DCCT y su seguimiento (EDIC) han evidenciado que estos beneficios se mantienen e incluso aumentan con el tiempo, a pesar de la convergencia posterior de los niveles de HbA1c entre los grupos de tratamiento<sup>4,5</sup>.

### PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Cada paciente con diabetes es único y requiere un enfoque personalizado para el manejo de su enfermedad. La intensificación precoz del tratamiento debe ajustarse a las necesidades individuales, teniendo en cuenta factores como la edad, el estilo de vida, las comorbilidades y las preferencias personales. Un enfoque individualizado maximiza los beneficios y minimiza los riesgos asociados con el tratamiento intensificado<sup>6</sup>.

La ADA recomienda utilizar en el tratamiento de la diabetes mellitus fármacos de comprobada eficacia no solo en el control glucémico, sino que además hayan demostrado afectar de forma beneficiosa las comorbilidades asociadas, especialmente a nivel cardiorrenal<sup>1</sup>.

### ELECCIÓN DEL FÁRMACO TRAS EL FALLO DE METFORMINA SEGÚN LAS GUÍAS

Cuando la metformina no logra el control glucémico deseado en la DM2, tanto la ADA como la redGDPS recomiendan individualizar la elección del siguiente fármaco según las características clínicas del paciente.

Las guías ADA 2025 priorizan el uso de inhibidores de iSGLT-2 (iSGLT-2) (empagliflozina, dapagliflozina o canagliflozina) y agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1) (semaglutida, dulaglutida o liraglutida) en pacientes con enfermedad

cardiovascular establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, por sus beneficios adicionales en la protección cardiovascular y renal<sup>1</sup>.

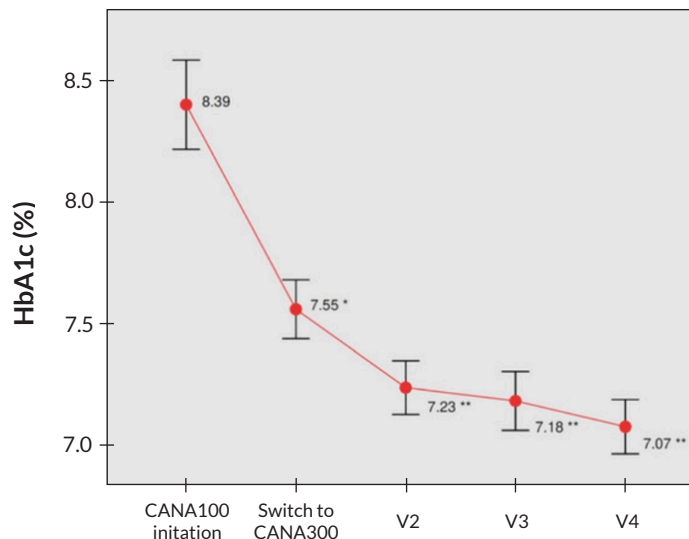
Los iSGLT-2 han demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad. Múltiples ensayos controlados aleatorizados a gran escala y metaanálisis han demostrado que reducen significativamente tanto la mortalidad por cualquier causa como la mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2, la enfermedad renal crónica (ERC) y la insuficiencia cardíaca (IC). Una revisión Cochrane halló que los iSGLT-2 reducían el riesgo de muerte por cualquier causa (RR 0,85; IC del 95 %: 0,78 a 0,94) y de muerte cardiovascular (RR 0,83; IC del 95 %: 0,74 a 0,93) en comparación con placebo, en personas con ERC y diabetes<sup>7</sup>. Además, el Colegio Americano de Cardiología ha informado de beneficios sustanciales de los iSGLT-2 en la reducción de la muerte cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca<sup>8</sup>.

El ensayo ADVANCE demostró que el control intensivo de la glucosa podía reducir significativamente la incidencia de episodios vasculares graves en una proporción considerable de pacientes<sup>9</sup>. El Programa CANVAS, que incluye los ensayos CANVAS y CANVAS-R, demostró que canagliflozina reducía significativamente la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal (CRI 0,86; IC del 95 %: 0,75-0,97)<sup>10,11</sup>. Además, el ensayo CREDENCE demostró una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular (CRI 0,80; IC 95 %: 0,67-0,95) y de la mortalidad por cualquier causa (CRI 0,83; IC 95 %: 0,68-1,02) en pacientes con DM2 y ERC<sup>12</sup>. La dosis inicial es de 100 mg, siendo el único iSGLT-2 que puede incrementarse a 300 mg al día si se precisaba un mejor control glucémico<sup>13</sup>.

El estudio INTENSIFY, que evaluó la eficacia y tolerabilidad del aumento de la dosis de canagliflozina de 100 a 300 mg diarios en pacientes con DM2 en la práctica clínica habitual, demuestra que intensificar la dosis de este fármaco logra reducciones adicionales y clínicamente relevantes en la glucemia basal, HbA1c, peso corporal y presión arterial, especialmente en aquellos con mal control glucémico previo y, hacerlo de la forma más precoz posible, aporta mayores beneficios<sup>14</sup> (Figura 1 y 2).

La redGDPS, en su algoritmo actualizado, coincide en priorizar los inhibidores de iSGLT-2 y arGLP-1 en pacientes con alto riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, y recomienda adaptar el tratamiento según el perfil clínico, la edad, la presencia de obesidad o fragilidad, y otros factores individuales. En pacientes con enfermedad renal

**Figura 1.** Cambios en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) con CANA100 (V1) y tras el cambio a CANA300 a los seis meses (V2), 12 meses (V3) y al final del seguimiento (V4). Los datos se presentan como la media (intervalo de confianza del 95 %).



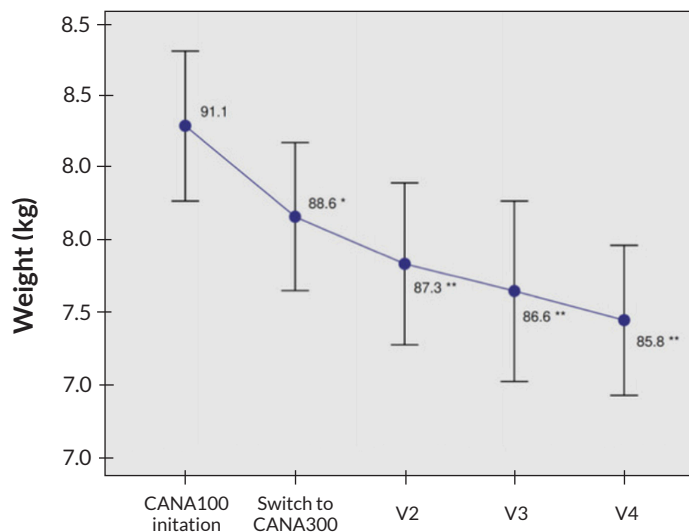
\* $p < 0,0001$  frente a la HbA1c al inicio del tratamiento con CANA100; \*\* $p < 0,0001$  frente a la HbA1c tras el cambio a CANA300.

Fuente: Gorgojo-Martínez *et al.*<sup>14</sup>

crónica y/o insuficiencia cardíaca se prioriza el uso de iSGLT-2, mientras que en personas mayores o frágiles se priorizan fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia, como los inhibidores de DPP-4 (iDPP-4)<sup>15</sup> y, en pacientes con obesidad importante, los arGLP-1 o los agonistas duales como tirzepatida; reservando la insulina para pacientes que, pese al tratamiento con triple o cuádruple terapia, necesitan una intensificación mayor o bien tienen contraindicados otros antidiabéticos<sup>16</sup> (Figura 3).

Los arGLP-1, generalmente de administración inyectable (aunque ya existe semaglutida oral), son recomendados por la ADA y la EASD para pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, obesidad o necesidad de perder peso. Proporcionan un control glucémico sólido, una reducción significativa del peso corporal y protección cardiovascular, con bajo riesgo de hipoglucemia. Deben considerarse siempre antes de iniciar la insulino terapia, salvo contraindicaciones<sup>1</sup>.

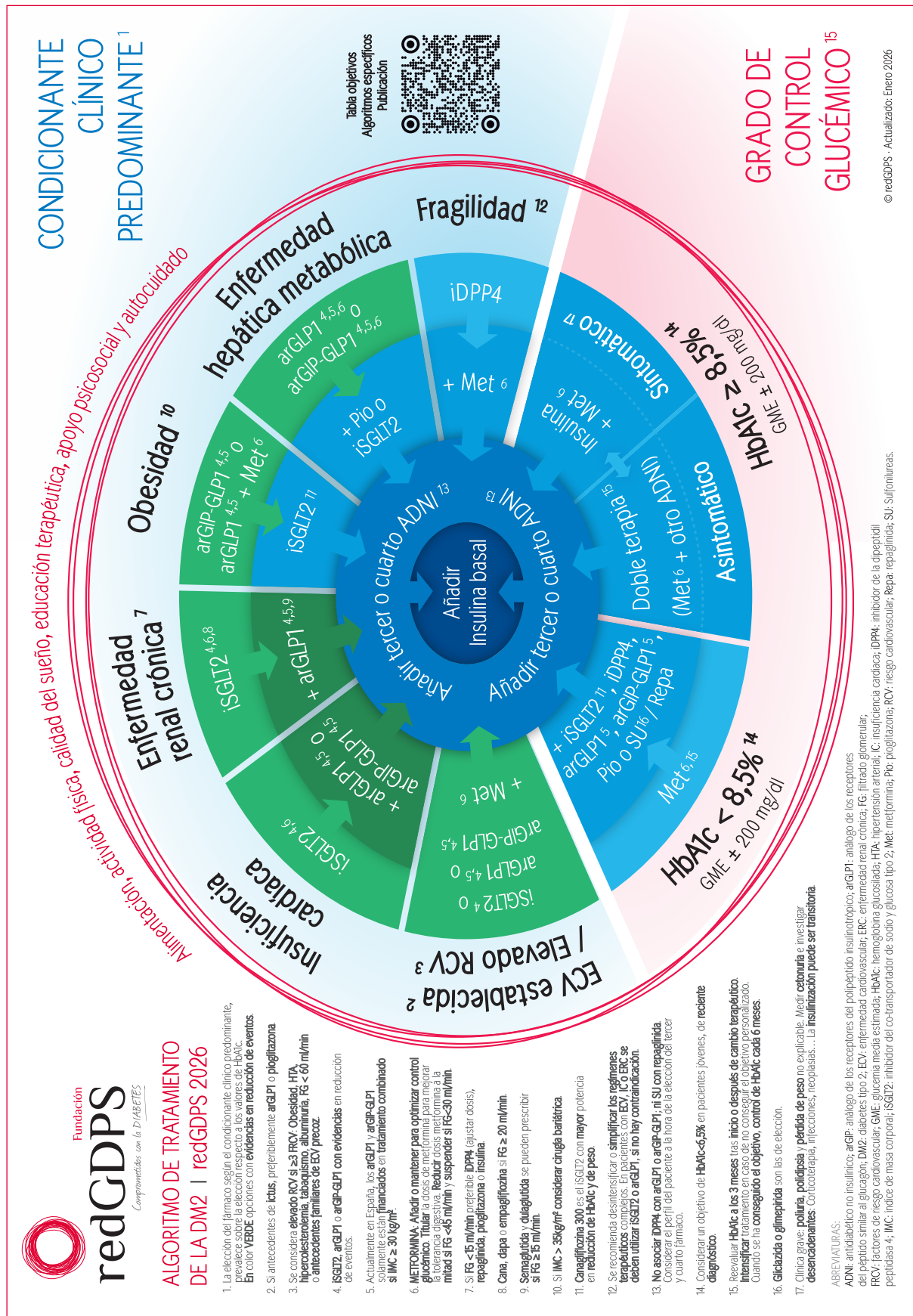
**Figura 2.** Cambios en el peso corporal con CANA100 (V1) y tras el cambio a CANA300 a los seis meses (V2), 12 meses (V3) y al final del seguimiento (V4). Los datos se presentan como la media (intervalo de confianza del 95 %).



\* $p < 0,0001$  frente al peso corporal al inicio del tratamiento con CANA100; \*\* $p < 0,0001$  frente al peso corporal al cambiar a CANA300.

Fuente: Gorgojo-Martínez *et al.*<sup>14</sup>

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la DM2.



Fuente: redGDPS 2026.

En ausencia de estas comorbilidades, pueden considerarse otros grupos como los iDPP-4, sulfonilureas, pioglitazona o insulina basal, valorando el riesgo de hipoglucemia, el impacto en el peso y las preferencias del paciente<sup>16</sup>.

Los iDPP-4 son agentes orales con una eficacia moderada para disminuir la glucosa, efecto neutro sobre el peso corporal y bajo riesgo de hipoglucemia. Generalmente se utilizan como tratamiento de segunda o tercera línea, especialmente en pacientes en quienes preocupa la hipoglucemia o el aumento de peso, aunque no ofrecen beneficios cardiovasculares o renales más allá del control glucémico<sup>1,15,17</sup>. Por su perfil bastante neutro, están especialmente indicados en los pacientes frágiles<sup>17</sup>.

La insulina sigue siendo esencial para los pacientes con hiperglucemia marcada, síntomas catabólicos o en aquellos en quienes los demás agentes no logran alcanzar los objetivos glucémicos. La ADA y la EASD recomiendan iniciar insulina basal, a menudo en combinación con otros fármacos, y enfatizan que no debe retrasarse su uso cuando esté clínicamente indicada. La insulina es el tratamiento más potente para reducir la glucosa, aunque conlleva riesgos de hipoglucemia y aumento de peso<sup>1,16</sup>. Cuando iniciemos el tratamiento con insulina, debemos mantener los antidiabéticos porque, además de mejorar el control, reducen las necesidades de insulina, y aportan beneficios cardiometabólicos de cada molécula.

### OPCIONES DE LAS PRINCIPALES FAMILIAS TERAPÉUTICAS, CON LAS RECOMENDACIONES CLAVE ADA 2025-EASD-redGDPS Y SU ROL EN LA INTENSIFICACIÓN

- **Metformina:** se mantiene como base terapéutica en la mayoría de los pacientes, salvo contraindicaciones (por ej. insuficiencia renal grave, riesgo de acidosis láctica). Aunque en pacientes con alto riesgo cardiovascular los iSGLT-2/arGLP-1 pueden iniciarse incluso sin metformina previa<sup>1</sup>.
- **iSGLT-2:** canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina. Las guías recomiendan en pacientes con DM2 y ECV, IC o ERC, independientemente de la HbA1c, usar iSGLT-2 con evidencia cardiorrenal.
  - Canagliflozina 100 mg ha mostrado beneficios en nefropatía diabética (ensayo CREDENCE) y se considera en este escenario<sup>12</sup>. La dosis de 300 mg proporciona mejoras del control glucémico, peso corporal y presión arterial con respecto a la dosis 100 mg.
- **arGLP1:** liraglutida, semaglutida, dulaglutida. Recomendados en DM2 con ECV o alto riesgo cardiovascular y en

aquellos con obesidad que requieren pérdida de peso. Los análogos duales (GLP-1 y GIP) como tirzepatida también han demostrado su beneficio, siendo incluso superior a dulaglutida en la reducción de mortalidad total<sup>18,19</sup>.

- **iDPP-4:** sitagliptina, linagliptina y alogliptina. Menor impacto en peso o cardiovascular; pueden considerarse en quienes no pueden usar iSGLT-2/arGLP-1<sup>16</sup>.
- **Sulfonilureas:** gliclazida. Buena eficacia glucémica, pero mayor riesgo de hipoglucemia y ganancia de peso; su papel ha quedado más limitado<sup>16</sup>.
- **Tiazolidinedionas:** pioglitazona. Buena eficacia, mejora sensibilidad periférica, pero efectos secundarios (ganancia de peso, retención hídrica). Pueden considerarse en escenario seleccionado<sup>16</sup>.
- **Insulina:** en fases avanzadas o cuando falla el tratamiento oral/inyectable, o existe cetosis, hiperglucemia severa o complicaciones. La intensificación puede incluir añadir insulina basal o incluso régimen múltiple<sup>20</sup>.

### ALGORITMO DE INTENSIFICACIÓN (RESUMEN)

1. Confirmar cumplimiento de estilo de vida y dosis/metformina óptima.
2. Si HbA1c no alcanzado tras 3-6 meses, añadir un segundo agente: preferiblemente iSGLT-2 si hay ECV/IC/IRC o arGLP-1 si hay necesidad de pérdida de peso.
3. Si no hay ECV/IC/IRC pero sí HbA1c elevada (> 8-9 %), obesidad o riesgo de hipoglucemia bajo, valorar arGLP-1, iSGLT-2 o combinación.
4. Si tras otros 3-6 meses no se alcanza el objetivo de HbA1c, valorar intensificar a canagliflozina 300 mg (si TFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y el paciente tolera bien 100 mg), añadir un tercer agente (terapia triple) o iniciar insulina según la situación clínica del paciente. En cada paso, valorar factores: edad, comorbilidades, función renal, riesgo hipoglucemia, coste/preferencia paciente.
5. Revisar cada 3-6 meses y ajustar dosis o cambiar estrategia según respuesta.

### IMPORTANCIA DEL CONTROL DE COMORBILIDADES: CASOS ESPECIALES Y CONSIDERACIONES EN ATENCIÓN PRIMARIA

- **Obesidad/hígado graso:** en pacientes con esteatosis hepática asociada a DM2 y obesidad, priorizar arGLP-1 (por ejemplo, semaglutida) que ha demostrado pérdida de peso

y mejora metabólica, y valorar iSGLT-2, que también han demostrado efectos beneficiosos<sup>21</sup>.

- **Enfermedad renal crónica (ERC):** permitir iSGLT-2 incluso con eGFR disminuida, según guías<sup>22</sup>.
- **Riesgo de hipoglucemia:** evitar sulfonilureas o insulina en exceso, priorizar fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia (metformina, iSGLT-2, arGLP-1, iDPP-4)<sup>1</sup>.
- **Edad avanzada/fragilidad:** establecer objetivos más conservadores, evitar complejidad terapéutica innecesaria, priorizar seguridad<sup>15</sup>.
- **Polifarmacia/coste/adherencia:** en Atención Primaria es crucial revisar interacciones, el coste para el paciente y simplificar el régimen (por ejemplo, combinar fármacos orales o considerar inyectables una vez a la semana).
- **Educación al paciente y estilo de vida:** la intensificación farmacológica no sustituye el cambio en estilo de vida (dieta, ejercicio, cesación de tabaco, sueño). De hecho, las guías lo sitúan como pilar fundamental<sup>1</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Bajaj M, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Mar 19];48(Supplement\_1):S181-206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39651989/>
2. Khunti K, Kosiborod M, Ray KK. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: {Time} to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2018 Jun;20(6):1337-41. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.13243>
3. Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *The Lancet* [Internet]. 2024 Jul 13 [cited 2025 Mar 19];404(10448):145-55. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673624005373>
4. Lachin JM, Nathan DM. Understanding Metabolic Memory: The Prolonged Influence of Glycemia During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Future Risks of Complications During the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Mar 19];44(10):2216-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34548284/>
5. Nathan DM. Realising the long-term promise of insulin therapy: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Mar 19];64(5):1049-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33550441/>
6. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Early B, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Mar 19];48(Supplement\_1):S128-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39651981/>
7. Natale P, Tunncliffe DJ, Toyama T, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, et al. Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2024 May 21 [cited 2025 Mar 20];5(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38770818/>
8. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, James L Januzzi J, Kalyani RR, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Mar 20];76(9):1117. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7545583/>
9. Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Zuñiga-Hernández JA, McCoy RG. Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes. *BMJ* [Internet]. 2019 [cited 2025 Mar 19];367. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31690574/>
10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 17 [cited 2025 Mar 20];377(7):644-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/>
11. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the

### CONCLUSIONES

La intensificación terapéutica en DM2 debe iniciarse de forma oportuna, individualizada, lo más precoz posible y con una visión global que incluya control glucémico, prevención cardiovascular/renal, control del peso y mejora de calidad de vida.

En la práctica de Atención Primaria, la combinación de metformina + iSGLT-2 o arGLP-1 (en el contexto adecuado) representa un cambio de paradigma respecto a la escalada clásica basada únicamente en sulfonilureas o insulina. La incorporación de fármacos como canagliflozina 300 mg, forma parte de esta estrategia.

El médico de Atención Primaria debe liderar el plan terapéutico, revisarlo periódicamente, asegurar la adherencia, valorar efectos secundarios y ajustar de forma dinámica. Solo así se puede garantizar que el paciente con DM2 tenga no solo una HbA1c controlada, sino un impacto favorable en la salud global y en la calidad de vida.

- CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* [Internet]. 2018 Jan 23 [cited 2025 Mar 20];137(4):323-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133604/>
12. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CRENDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Nov 8];46(6):462-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253846/>
  13. CIMA. Ficha Técnica Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. [cited 2025 Dic 5]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT\\_113884002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT_113884002.html)
  14. Gorgojo-Martínez JJ, Ferreira-Ocampo PJ, Galdón Sanz-Pastor A, Cárdenas-Salas J, Antón-Bravo T, Brito-Sanfiel M, et al. Effectiveness and Tolerability of the Intensification of Canagliflozin Dose from 100 mg to 300 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes in Real Life: The INTENSIFY Study. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Oct 30];12(13). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37445283/>
  15. Laura Romera Liébana, Ane Urbina Juez, Fernando Álvarez Guisasola, Luis Ávila Lachica, Clara Guede Fernández, Carolina Lapena Estella, et al. Recomendaciones en el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus según grado de fragilidad. *Diabetes práctica* 2023; 14(02):37-75 doi: 1052102/diabet.pract20232.art3 [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 5];14:37-75. Disponible en: <https://diabetespractica.com/files/113/art3.pdf>
  16. Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS 2023 [Internet]. [cited 2025 Nov 8]. *Diabetes práctica* 2025; 16(04):1-33. doi: 10.52102/diabet/pract.2025.2.art3
  17. Nuevo Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS [Internet]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2026>
  18. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2025 Jan 30 [cited 2025 Nov 8];392(5):427-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39555826/>
  19. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato S Del, Kahn SE, Lincoff AM, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Nov 8];267:1-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37758044/>
  20. Algoritmo de insulinización de la DM2, de la redGDPS 2022 [Internet]. [cited 2025 Nov 8]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-insulinizacion-2022/>
  21. Drygalski K. Pharmacological Treatment of MASLD: Contemporary Treatment and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025 Jul 1 [cited 2025 Aug 15];26(13). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40650294/>
  22. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con DM2 - 2024 [Internet]. [cited 2025 Nov 8]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-enfermedad-renal-cronica-en-personas-con-dm2-2024/>