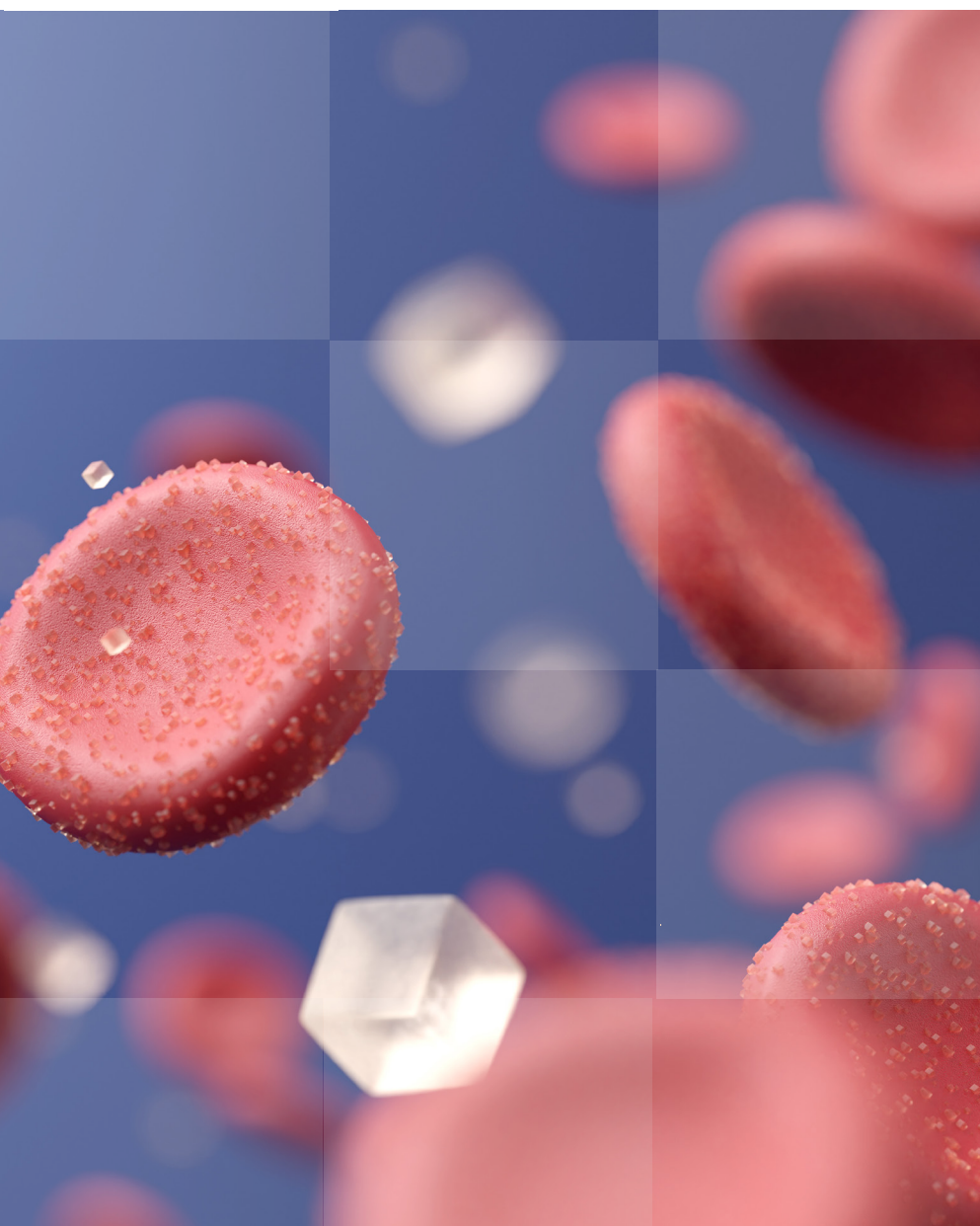


S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**



Control metabólico e intensificación de tratamiento en pacientes con DM2

Coordinador:

Enrique Carretero Anibarro

Autores:

Joan Barrot de la Puente

Carmen Gómez García

Juan Carlos Obaya Rebollar



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**

Coeditores de la revista:

Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité editorial:

Carlos Hernández Teixidó
Martín Montero Gumucio
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité honorífico:

Sara Artola Menéndez
Josep Franch-Nadal
Francisco Javier García Soidán
Javier Díez Espino
Joan Barrot de la Puente

Web redGDPS:

www.redgdps.org

ISSN: 2013-7923

© 2026: De los autores.

© de la edición 2026: Fundación redGDPS

© de la imagen de la portada: piyaset - istockphoto.com

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

Actividad patrocinada exclusivamente por Menarini. La compañía no ha influido en el contenido del programa de la actividad y desarrollo de esta iniciativa.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comuniquemos al e-mail diabetespractica@redgdps.org.

SUMARIO

Control metabólico e inicio precoz del tratamiento en pacientes con DM2	3
Importancia del control de las comorbilidades en DM2	8
Intensificación terapéutica en paciente con DM2. Un enfoque integral para mejorar la salud y la calidad de vida	17

Control metabólico e inicio precoz del tratamiento en pacientes con DM2

Juan Carlos Obaya Rebollar

Médico de familia del Centro de Salud El Coto, Gijón

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica y progresiva que comienza mucho antes de su diagnóstico clínico, con alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, inflamación crónica y glucotoxicidad. Estas disfunciones incrementan el riesgo cardiovascular incluso antes de alcanzar los niveles glucémicos diagnósticos. Tradicionalmente, el tratamiento se ha basado en un enfoque escalonado, lo que ha favorecido la inercia terapéutica y ha prolongado la exposición a la hiperglucemia, incrementando las complicaciones micro y macrovasculares. Sin embargo, se ha demostrado que una intervención precoz e intensiva desde el diagnóstico puede modificar el curso natural de la enfermedad, preservando la función de las células beta y reduciendo significativamente la morbimortalidad.

El tratamiento combinado desde el inicio —que incluye cambios en el estilo de vida y fármacos con beneficios cardiovasculares y renales como iSGLT-2 y arGLP-1— permite un mejor control glucémico y una reducción sustancial del riesgo de complicaciones. Además, este enfoque es coste-efectivo a largo plazo. Las guías clínicas actuales, como las de la ADA, recomiendan reevaluaciones frecuentes y un abordaje integral desde el diagnóstico. La evidencia respalda que la intervención temprana es clave para mejorar la evolución clínica de la DM2 y reducir su impacto sanitario y económico.

Palabras clave: tratamiento precoz, resistencia a la insulina, complicaciones vasculares, diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad progresiva cuyos cambios fisiopatológicos se producen varios años antes de su detección. Un abordaje basado en el desarrollo fisiopatológico de la DM2 y sus complicaciones enfatiza la importancia de una intervención temprana e intensiva, no solo para prevenir la disfunción de las células, sino también para actuar sobre los posibles factores de riesgo cardiovascular asociados antes de alcanzar los umbrales glucémicos fijados actualmente para el diagnóstico de la DM2.

Actualmente se sabe que el deterioro progresivo de la función de las células beta y su claudicación es el elemento clave en el diagnóstico bioquímico. Sin embargo, otras importantes bases fisiopatológicas de la DM2, como la insulino-resistencia y el estado proinflamatorio, comienzan décadas antes y condicionan un incremento notable del riesgo cardiovascular (RCV) ya en el momento del diagnóstico¹.

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento de la DM2 es frecuente y tiene también consecuencias deletéreas. Se ha estimado una demora de entre 6 y 13 años desde el inicio de complicaciones microangiopáticas hasta el diagnóstico de la DM2². En el caso de las complicaciones macrovasculares, este retraso puede ser notablemente mayor, apareciendo factores de RCV 25 años antes del diagnóstico definitivo³.

El manejo de la hiperglucemia en las personas con DM2 tradicionalmente se ha basado en el tratamiento escalonado⁴. El primer paso era la modificación del estilo de vida, fomentando el ejercicio físico y una alimentación equilibrada y adecuada, y, si no se alcanzaban los objetivos, se asociaba un primer fármaco oral al que, una vez alcanzadas sus dosis máximas toleradas, se asociaban otros progresivamente⁴. Este enfoque conservador, sin duda, contribuye a fomentar la inercia terapéutica prolongando los estados de hiperglucemia y, con ello, las complicaciones micro y macrovasculares.

En momentos como el actual, de superación de una visión puramente glucocéntrica en la DM2, debemos avanzar en la detección y el tratamiento precoz de personas con DM2 y, más específicamente, con un RCV elevado asociado a esta enfermedad. Todo ello permitiría reducir la morbimortalidad asociada, más allá del diagnóstico bioquímico de DM⁵.

El tratamiento individualizado, precoz, multifactorial e intensivo de la diabetes mellitus es clave para retrasar la aparición de complicaciones y, si estuvieran presentes, minimizar sus consecuencias.

Los estudios de intervención clásicos han demostrado la importancia del control glucémico para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares⁶. Solo recientemente nuevos fármacos antidiabéticos han podido demostrar beneficios en complicaciones macrovasculares⁷. Las complicaciones microvasculares, como la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía, están fuertemente relacionadas con la hemoglobina A1C (HbA1c).

Sin embargo, las complicaciones macrovasculares pueden presentarse en pacientes con HbA1c inferior a 7 % e, incluso, en pacientes con glucemia basal alterada/intolerancia a la glucosa⁸.

La glucotoxicidad y la lipotoxicidad que preceden a la hiperglucemia prolongada y a la disfunción de las células beta son eventos fisiopatológicos tempranos y reversibles.

Esto sugiere que el tratamiento temprano podría modificar el curso de la hiperglucemia y prevenir o retrasar las complicaciones a largo plazo⁹.

Datos de diferentes estudios corroboran la importancia de un tratamiento temprano en la DM2, ya que:

- Hay una relación independiente y continua entre control glucémico (HbA1c) y cardiopatía isquémica, presente con HbA1c inferior a 6,5 %¹⁰.
- Cada 1 % de aumento de HbA1c se asocia con un aumento del 15-20 % de RCV¹¹.
- En sujetos sin diabetes hay una relación entre los niveles de HbA1c ($\geq 5,5$ -6 %) e insuficiencia cardiaca¹².
- Las alteraciones en la glucosa en ayunas se han asociado con una mayor mortalidad¹³ y un mayor RCV a largo plazo¹⁴.
- Se han demostrado elevaciones de los factores del riesgo metabólico 20 años o más antes del diagnóstico de DM2³.

El estudio UKPDS demostró que cada **1 % de reducción en HbA1c durante los primeros 10 años** disminuye un 18,8 % la mortalidad y un 19,7 % el riesgo de infarto a largo plazo¹⁵.

Este “efecto legado” persiste décadas, destacando la importancia del **control intensivo inicial**¹⁵.

Por tanto, la reducción temprana de la glucotoxicidad y la lipotoxicidad mediante tratamiento intensivo, para mejorar la resistencia a la insulina y otros factores de RCV es importante debido a dos aspectos:

- Evitará la apoptosis de células beta, preservando su capacidad secretora y retrasando o evitando el desarrollo de DM2.
- La mejora de la hiperinsulinemia previene la progresión de la aterosclerosis¹⁶.

Como resultado de estos estudios, las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica aconsejan poner en marcha varias intervenciones (MEV asociadas a tratamiento farmacológico) desde el inicio con el objetivo de actuar sobre diferentes dianas terapéuticas y minimizar los potenciales efectos adversos (EA) de los hipoglucemiantes al requerir menos dosis de cada uno de ellos para lograr los objetivos pactados.

La guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su publicación anual de cuidados de la diabetes (*Diabetes Care*)¹⁷ aconseja en personas con DM2 un enfoque combinado desde el inicio con reevaluaciones frecuentes, cada tres meses, hasta conseguir los objetivos acordados y abordando el tratamiento integral de los distintos factores de RCV que habitualmente coexisten en las personas con DM2¹⁷.

En el momento del diagnóstico debemos valorar la presencia de enfermedad cardiovascular y evaluar los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura).

En personas con DM2, un tratamiento combinado desde el inicio es más eficaz y seguro que uno secuencial^{18,19}

Estudios como EDICT¹⁸ y VERIFY¹⁹ han justificado beneficios de HbA1c en personas tratadas de manera intensiva desde el momento de diagnóstico de la DM2, pero el efecto de estas intervenciones sobre las enfermedades micro y macrovasculares no se ha analizado específicamente. Sin embargo, una reciente revisión²⁰ concluye que el tratamiento intensivo desde el inicio en DM2 de corta evolución sin enfermedad CV y con larga esperanza de vida (más de diez años), se relaciona con menor incidencia de MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) y que este efecto es más relevante cuando la duración de la diabetes es mayor de diez años²⁰.

Las intervenciones tempranas más efectivas para prevenir complicaciones microvasculares en DM2 y prediabetes incluyen

estrategias multifactoriales que combinan enfoques farmacológicos y cambios en el estilo de vida.

Los resultados de grandes ensayos clínicos demuestran que cambios en la dieta y en la actividad física pueden reducir la incidencia de la DM2 en más del 50 % en individuos con alteración de la regulación de la glucosa. Sin embargo, todavía sigue siendo un desafío traducir estos hallazgos a la práctica clínica, probablemente debido a que estas intervenciones solo son eficaces a largo plazo si se garantiza una adecuada adherencia a dichos programas²¹.

El **primer año postdiagnóstico** es determinante: niveles de HbA1c $\geq 6,5$ % en este periodo aumentan irreversiblemente el riesgo microvascular, incluso con posterior control²².

La combinación de modificaciones en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas tiene un papel sinérgico en la prevención de complicaciones micro y macrovasculares en personas con DM2. La evidencia actual demuestra los siguientes efectos clave:

- La terapia combinada logra reducciones de **0,5-1,2 % en HbA1c** mayores que las intervenciones aisladas²³.
- Programas estructurados que integran dieta mediterránea, ejercicio aeróbico y el empleo de fármacos como iSGLT-2 reducen un **38 %** el riesgo de complicaciones microvasculares y un **27 %** los eventos cardiovasculares^{24,25}.

Una intensificación precoz, o la terapia combinada de inicio, especialmente con fármacos con beneficio cardiovascular y renal que contribuyen a la pérdida de peso, como los iSGLT-2 y los arGLP-1, pueden contribuir a reducir la carga del mal control glucémico, que es clave para prevenir las complicaciones crónicas de la enfermedad.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) desempeñan un papel crucial como tratamiento precoz en personas con DM2 de reciente diagnóstico, especialmente aquellos con factores de riesgo cardiovascular o renal, debido a los beneficios que trascienden el control glucémico. La evidencia actual demuestra su beneficio en la protección orgánica, tanto desde el punto de vista cardiovascular²⁵ como de protección renal²⁶. Estos fármacos no solo mejoran el control glucémico, sino que también reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca, la progresión de la enfermedad renal y los eventos cardiovasculares adversos graves²⁷.

Desde el punto de vista económico, si bien el coste inicial de la terapia combinada temprana puede ser mayor, los beneficios a largo plazo de retrasar la progresión de la enfermedad y reducir las complicaciones pueden generar ahorro en los costes. La intervención temprana también puede reducir la carga económica que la diabetes supone para los sistemas de salud²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:i5953, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5953>.
2. Porta M, Curletto G, Cipullo D, Rigault de la Longrais R, Trento M, Passera P, et al. Estimating the delay between onset and diagnosis of type 2 diabetes from the time course of retinopathy prevalence. *Diabetes Care*. 2014;37:1668-74, <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2101>.
3. Malmstrom H, Walldius G, Carlsson S, Grill V, Jungner I, Gudbjörnsdottir S, et al. Elevations of metabolic risk factors 20 years or more before diagnosis of type 2 diabetes: Experience from the AMORIS study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1419-26, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13241>.
4. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract*. 2005 Nov;59(11):1345-55. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00674.x. PMID: 16236091.
5. Glauber H, Vollmer WM, Nichols GA. Simple model for predicting two-year risk of diabetes development in individuals with prediabetes. *Perm J*. 2018;22:17-50, <http://dx.doi.org/10.7812/TPP/17-050>.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352: 837-53.
7. Roussel R, Steg PG, Mohammedi K, Marre M, Potier L. Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: A perspective on glucosa lowering intervention. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:238-44, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13033>
8. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1910-6, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.16.1910>.
9. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2010;123:S3-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.004>.
10. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362:800-11, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908359>.
11. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW, et al. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1910-6, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.16.1910>.
12. Matshusita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2010;59:2020-6, <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0165>.
13. Seshai SR, Kaptoge S, Thompsom A, di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829---41, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1008862>.
14. Bancks MP, Ning H, Allen NB, Bertoni AG, Carnethon MR, Correa A, et al. Long-term absolute risk for cardiovascular disease stratified by fasting glucose level. *Diabetes Care*. 2019;42:457-65, <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-1773>.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18784090.
16. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:399, <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2009.55>.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S5-S10. doi: 10.2337/dc24-SREV. PMID: 38078579; PMCID: PMC10725800.
18. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, DeFronzo RA. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Mar;17(3):268-75. doi: 10.1111/dom.12417. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25425451; PMCID: PMC5577982.
19. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31542292.
20. Prattichizzo F, de Candia P, De Nigris V, Nicolucci A, Ceriello A. Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: Systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios. *Metabolism*. 2020 Sep;110:154308. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154308. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32628943.
21. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014;37:922-33, <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2195>.
22. Laiteerapong N, Sandra AH, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ; The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 1 March 2019; 42 (3): 416-426. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>.

23. Zarora R, Immanuel J, Chivese T, MacMillan F, Simmons D. Effectiveness of Integrated Diabetes Care Interventions Involving Diabetes Specialists Working in Primary and Community Care Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Integr Care*. 2022 May 12;22(2):11. doi: 10.5334/ijic.6025. PMID: 35634254.
24. Liu G, Li Y, Pan A, Hu Y, Chen S, Qian F, Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Giatsidis G, Sun Q. Adherence to a Healthy Lifestyle in Association With Microvascular Complications Among Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2252239. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.52239. PMID: 36701156; PMCID: PMC9880795.
25. Kant R, Munir KM, Kaur A, Verma V. Prevention of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: Review of cardiovascular safety and efficacy of newer diabetes medications. *World J Diabetes*. 2019 Jun 15;10(6):324-332. doi: 10.4239/wjd.v10.i6.324. PMID: 31231455; PMCID: PMC6571484.
26. Pang S, Li X. Early use of SGLT-2 inhibitors reduces the progression of diabetic kidney disease: a retrospective cohort study. *Am J Transl Res*. 2024 Sep 15;16(9):4967-4978. doi: 10.62347/ARYA8831. PMID: 39398587; PMCID: PMC11470299.
27. Abu-Alfa AK, Atallah PJ, Azar ST, Dagher EC, Ehtay AS, El-AmmMA, HazkialHG, KassabRY, MedlejRC, MohamadMA; Lebanese Consortium for Early, Comprehensive Management of Type 2 Diabetes (LCECMD). Recommendations for Early and Comprehensive Management of Type 2 Diabetes and Its Related Cardio-Renal Complications. *Diabetes Ther*. 2023 Jan;14(1):11-28. doi: 10.1007/s13300-022-01340-x. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36517708; PMCID: PMC9880119.
28. Kim JY, Kim NH. Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024 Feb;39(1):23-32. doi: 10.3803/EnM.2023.1816. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38031401; PMCID: PMC10901659.

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^{1,2}.

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:³

- **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

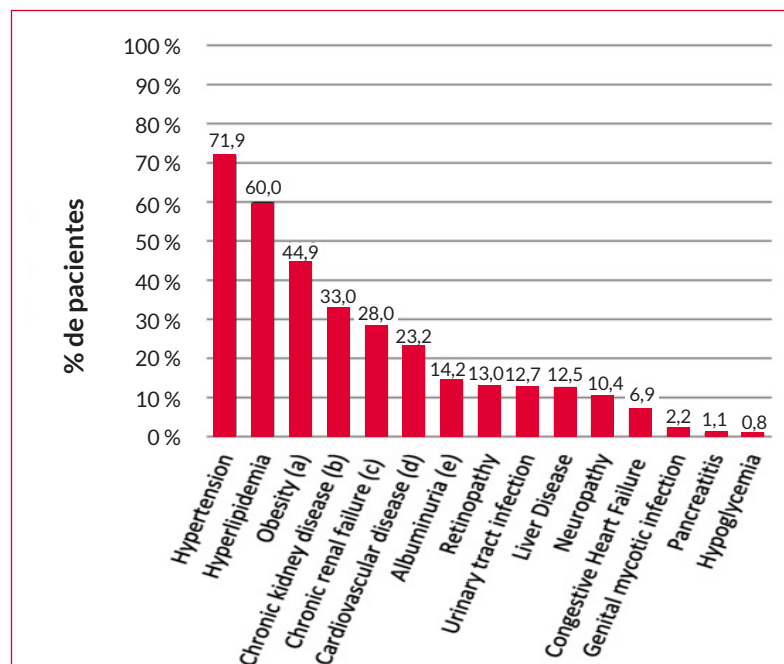
La **multimorbilidad en la DM2** es altamente prevalente y representa un factor determinante en la complejidad asistencial. Más del 90 % de los pacientes con DM2 presentan al menos dos enfermedades crónicas concomitantes, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad, 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 (≥ 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 ≥ 4 enfermedades crónicas ajustada por edad alcanza el 4,4 %, frente al 2,9 % en las zonas más acomodadas³.

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).⁴

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



Fuente: Mata-Cases *et al.*⁴

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 hipoglucemiante⁴.

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 geográfico⁵.

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 paciente⁶.

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 insulina⁷.

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 Primaria⁸

- 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 %)⁹. 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 mayor¹⁰ (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 m²), 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 ¹ Empagliflozina	CANVAS ² Canagliflozina	DECLARE ³ Dapagliflozina	VERTIS ⁴ Ertugliflozina
3 pt MACE.	0,86 0,74-0,99	0,86 0,75-0,97	0,93 0,84-1,03	0,97 0,85-1,11
Muerte CV	0,62 0,49-0,77	0,87 0,72-1,06	0,98 0,82-1,17	0,92 0,77-1,11
IAM no fatal	0,87 0,70-1,09	0,85 0,69-1,05	0,89 0,77-1,01	1,00 0,86-1,27
Ictus no fatal	1,24 0,92-1,67	0,90 0,71-1,15	1,01 0,84-1,21	1,00 0,76-1,32
Hospitalización por IC	0,65 0,50-0,85	0,67 0,52-0,87	0,73 0,61-0,88	0,70 0,54-0,90
Muerte por cualquier causa	0,68 0,57-0,82	0,87 0,74-1,01	0,93 0,82-1,04	
MCV o Hospitalización per IC			0,83 ^{objetivo primario} 0,73-0,95	0,88 0,75-1,03
Objetivo renal	0,54 0,40-0,75	0,60 0,47-0,77	0,53 0,43-0,66	0,81 0,64-1,03

¹N Engl J Med 2015; 373:2117-2128. ²N Engl J Med 2017; 377:644-657. ³N Engl J Med 2018; 10 october. ⁴N 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 fármacos¹¹.

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 riesgo¹¹ (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 ¹	SUSTAIN-6 ²	EXSCEL ³	HARMONY ⁴	REWIND ⁵	PIONEER-6 ⁶	FLOW ⁷	SOUL ⁸
	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

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

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

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

¹N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. ²N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. ³N Engl J Med. 2021;384 2):117-128. ⁴N Engl J Med. 2021; 385:1451-1461. ⁵N 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)¹². 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 m² y un cociente albúmina/creatinina de 300 a 5.000 mg/g¹³.

Tabla 4. iSGLT-2, estudios renales.

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

¹N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306. ²N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. ³N Engl J Med. 2021;384(2):129-139. ⁴N 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 23¹⁴.

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 justificada¹⁵.

- **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
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.

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 β -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 terapéutica¹.

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 complicaciones². 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 ensayo³. 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^{4,5}.

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 intensificado⁶.

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 cardiorrenal¹.

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 renal¹.

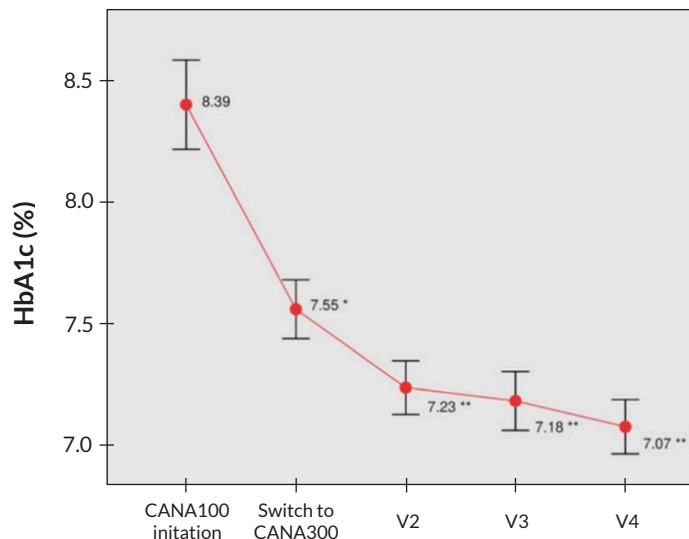
Los iSGLT-2 han demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad. Múltiples ensayos controlados aleatorizados a gran escala y metaanálisis han demostrado que reducen significativamente tanto la mortalidad por cualquier causa como la mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2, la enfermedad 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 diabetes⁷. 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 cardíaca⁸.

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 pacientes⁹. 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)^{10,11}. 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 ERC¹². 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 glucémico¹³.

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 beneficios¹⁴ (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 %).



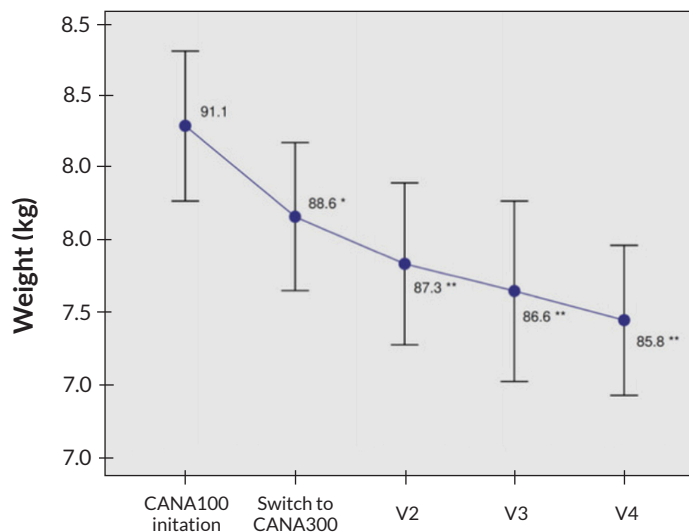
* $p < 0,0001$ frente a la HbA1c al inicio del tratamiento con CANA100; ** $p < 0,0001$ frente a la HbA1c tras el cambio a CANA300.

Fuente: Gorgojo-Martínez *et al.*¹⁴

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)¹⁵ 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 antidiabéticos¹⁶ (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 contraindicaciones¹.

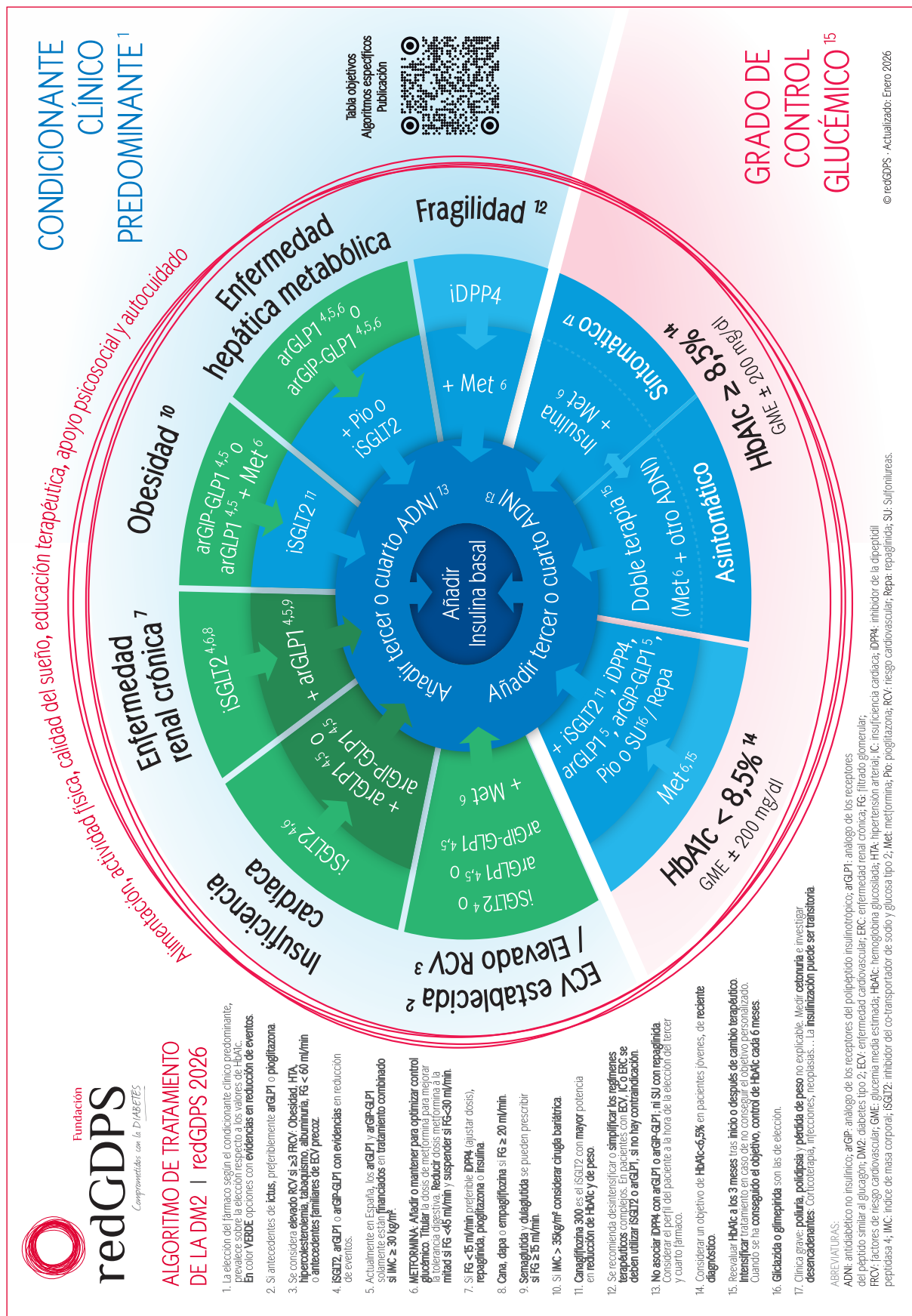
Figura 2. Cambios en el peso corporal con CANA100 (V1) y tras el cambio a CANA300 a los seis meses (V2), 12 meses (V3) y al final del seguimiento (V4). Los datos se presentan como la media (intervalo de confianza del 95 %).



* $p < 0,0001$ 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.*¹⁴

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la DM2.



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 paciente¹⁶.

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^{1,15,17}. Por su perfil bastante neutro, están especialmente indicados en los pacientes frágiles¹⁷.

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^{1,16}. 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 previa¹.
- **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 escenario¹². 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^{18,19}.

- **iDPP-4:** sitagliptina, linagliptina y alogliptina. Menor impacto en peso o cardiovascular; pueden considerarse en quienes no pueden usar iSGLT-2/arGLP-1¹⁶.
- **Sulfonilureas:** gliclazida. Buena eficacia glucémica, pero mayor riesgo de hipoglucemia y ganancia de peso; su papel ha quedado más limitado¹⁶.
- **Tiazolidinedionas:** pioglitazona. Buena eficacia, mejora sensibilidad periférica, pero efectos secundarios (ganancia de peso, retención hídrica). Pueden considerarse en escenario seleccionado¹⁶.
- **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 múltiple²⁰.

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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² 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 beneficiosos²¹.

- **Enfermedad renal crónica (ERC):** permitir iSGLT-2 incluso con eGFR disminuida, según guías²².
- **Riesgo de hipoglucemia:** evitar sulfonilureas o insulina en exceso, priorizar fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia (metformina, iSGLT-2, arGLP-1, iDPP-4)¹.
- **Edad avanzada/fragilidad:** establecer objetivos más conservadores, evitar complejidad terapéutica innecesaria, priorizar seguridad¹⁵.
- **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 fundamental¹.

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
 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/>

