5.4. Antidiabéticos no insulínicos e insulinas: elección del tratamiento

PUNTOS CLAVE

1. La elección del fármaco ya no depende solo de la HbA1c, sino del condicionante clínico predominante. En el algoritmo redGDPS 2026 el condicionante prevalece sobre la cifra de HbA1c.
2. Enfermedad cardiovascular o riesgo elevado: iSGLT2 o arGLP-1. Insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica: iSGLT-2. Obesidad: arGLP-1 o arGIP-GLP-1. Fragilidad: iDPP-4.
3. La metformina sigue siendo la base del tratamiento salvo intolerancia o contraindicación renal, y se mantiene al añadir otros fármacos.
4. En el diagnóstico reciente con HbA1c por encima del 8,5 %, la redGDPS 2026 plantea la combinación precoz, apoyándose en el concepto de memoria metabólica.
5. Combinaciones que no deben usarse: iDPP-4 con arGLP-1 o arGIP-GLP-1 (comparten mecanismo) y sulfonilurea con repaglinida.

Existen nueve grandes grupos farmacológicos con perfiles muy distintos en eficacia glucémica, seguridad cardiovascular, efecto sobre el peso, protección renal y coste. La elección racional se individualiza según el fenotipo: grado de control deseado, riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, obesidad, enfermedad hepática metabólica, fragilidad y preferencias de la persona (ADA, 2026, secc. 9).

1. Los nueve grupos de un vistazo

Véase la Tabla 1.

Tabla 1. Perfil comparado de los grupos terapéuticos

Grupo	↓ HbA1c	Peso	Hipogluc.	Beneficio CV	Benef. renal	Insuf. cardíaca	Coste
Biguanidas	1,0-1,5 %	Neutro	No	Posible	No	Segura	Muy bajo
iSGLT-2	0,5-1,0 %	↓	No	Sí	Sí	Beneficio	Medio
iDPP-4	0,5-0,8 %	Neutro	No	Neutro	No	Cautela: saxa	Medio
arGLP-1 y arGIP-GLP-1	1,0-2,0 %	↓↓	No	Sí	Sí	Cierto beneficio	Alto/muy alto
Pioglitazona	0,8-1,4 %	↑	No	Posible (ictus)	No	Contraindicada	Bajo
Sulfonilureas	1,0-1,5 %	↑	Alta	Neutro	No	Neutro	Muy bajo
Glinidas	0,5-1,0 %	↑	Moderada	No	Útil si FG bajo	Neutro	Bajo
Inh. α-glucosidasas	0,5-0,8 %	Neutro	No	No	No	Segura	Bajo
Insulinas	Sin techo	↑	Alta	Neutro	No	Neutra	Variable

Verde, perfil favorable; ámbar, precaución o matiz relevante; rojo, desventaja importante; sin color: efecto neutro o sin beneficio demostrado.

arGIP-GLP-1: agonistas duales del receptor de GIP y GLP-1; arGLP-1: agonistas del receptor de GLP-1; HbA1c: hemoglobina glicada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; Inh.: inhibidores; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; saxa: saxagliptina. CV: cardiovascular. FG: filtrado glomerular. Los descensos de HbA1c son orientativos y dependen del valor basal y de la terapia acompañante. En arGLP-1 y arGIP-GLP-1, el beneficio en insuficiencia cardíaca se ha demostrado en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad (véase la Tabla 3).

Fuente: Elaboración propia.

2. Moléculas, dosis máximas y uso según función renal

Véase la Tabla 2.

Tabla 2. Guía práctica de prescripción

Grupo	Moléculas y dosis máxima diaria	Uso según filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²)
Biguanidas	Metformina, hasta 2550 mg/día (habitualmente 1000 mg/12 h). Titular semanalmente desde 500 mg/día para mejorar la tolerancia digestiva.	Reducir dosis a la mitad si FG < 45. Suspender si FG < 30.
iSGLT-2	Empagliflozina 25 mg. Dapagliflozina 10 mg. Canagliflozina 300 mg. Ertugliflozina 15 mg.	Empagliflozina puede iniciarse con FG ≥ 20; dapagliflozina, con FG ≥ 25, y canagliflozina, con FG ≥ 30 a dosis de 100 mg. Eficacia glucémica limitada con FG bajo.
iDPP-4	Sitagliptina 100 mg. Vildagliptina 50 mg/12 h. Linagliptina 5 mg. Saxagliptina 5 mg. Alogliptina 25 mg.	Linagliptina no requiere ajuste. El resto sí: reducir la dosis a la mitad si FG < 45-50 y a la cuarta parte si FG < 30 (sitagliptina, alogliptina).
arGLP-1 y arGIP-GLP-1	Semaglutida 1 mg/semana s.c.; oral hasta 50 mg/día. Dulaglutida 4,5 mg/semana. Tirzepatida 15 mg/semana. Liraglutida 1,8 mg/día (en discontinuación).	Semaglutida y dulaglutida pueden prescribirse con FG ≥ 15. Financiación en España condicionada a IMC ≥ 30 kg/m² en tratamiento combinado.
Pioglitazona	Pioglitazona 45 mg.	No requiere ajuste. Contraindicada en insuficiencia cardíaca.
Sulfonilureas	Gliclazida de liberación modificada 120 mg. Glimepirida 6 mg. Glipizida: no recomendada.	Gliclazida y glimepirida pueden usarse con FG 30-60 con precaución. Evitar si FG < 30.
Glinidas	Repaglinida 4 mg antes de cada comida principal.	Útil en la enfermedad renal crónica avanzada, vigilando el riesgo de hipoglucemia.
Inh. α-glucosidasas	Acarbosa 600 mg, repartidos con las comidas.	Evitar si FG < 25.
Insulinas	Rápidas y ultrarrápidas: lispro, aspart, glulisina, faster aspart, lispro-aabc. Basales: glargina U100 y U300, degludec. NPH y regular. Coformulación degludec/aspart. Sin dosis máxima: titulación individual.	Sin límite por filtrado. Reducir dosis al deteriorarse la función renal por menor aclaramiento de insulina.

arGIP-GLP-1: agonistas duales del receptor de GIP y GLP-1; arGLP-1: agonistas del receptor de GLP-1; FG: filtrado glomerular; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; NPH: insulina protamina neutra de Hagedorn.

Dosis máximas de ficha técnica; conviene comprobarlas antes del cierre editorial porque cambian con frecuencia. s.c.: subcutánea.

Fuente: Elaboración propia.

3. Ventajas, inconvenientes y evidencia de referencia

Véase la tabla 3.

Tabla 3. Qué aporta y qué limita a cada grupo

Grupo	Ventajas	Inconvenientes	Evidencia de referencia
Biguanidas	Primera línea en DM2. Sin hipoglucemia en monoterapia. Neutra o favorable sobre el peso. Mejora la sensibilidad a la insulina. Coste muy bajo y décadas de experiencia.	Intolerancia digestiva en el 20-30 % (diarrea, dispepsia, sabor metálico), que mejora titulando lentamente. Déficit de vitamina B12 en tratamientos prolongados. Acidosis láctica excepcional.	UKPDS 34 (UKPDS Group, 1998a); seguimiento a 10 años (Holman RR, 2008)
iSGLT-2	Reducción de mortalidad cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Nefroprotección. Pérdida de 2-3 kg y descenso modesto de la presión arterial. Sin hipoglucemia en monoterapia. Dapagliflozina y empagliflozina tienen además indicación en insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica con independencia de la diabetes; canagliflozina y ertugliflozina solo están indicadas en la DM2.	Infecciones genitales micóticas en el 10-15 %. Cetoacidosis euglucémica, rara pero grave. Depleción de volumen. La señal de amputaciones observada con canagliflozina en CANVAS no se confirmó en CREDENCE ni se ha descrito con el resto del grupo. Eficacia glucémica limitada con filtrado bajo.	EMPA-REG (Zinman B, 2015); CANVAS (Neal B, 2017); CREDENCE (Perkovic V, 2019); DAPA-HF (McMurray JJV, 2019); EMPEROR (Packer M, 2020; Anker SD, 2021); DAPA-CKD (Heerspink HJL, 2020); EMPA-KIDNEY (Herrington WG, 2023)
iDPP-4	Muy buena tolerancia y sin hipoglucemia en monoterapia. Neutras en peso. Una toma diaria salvo vildagliptina. Linagliptina no exige ajuste renal. Opción preferente en fragilidad.	Eficacia modesta. Saxagliptina aumentó la hospitalización por insuficiencia cardíaca; el resto del grupo se considera seguro en esta situación. Pancreatitis poco frecuente y artralgias descritas.	SAVOR-TIMI 53 (Scirica BM, 2013); TECOS (Green JB, 2015); CARMELINA (Rosenstock J, 2019)
arGLP-1 y arGIP-GLP-1	Descenso potente de HbA1c. Pérdida de peso relevante. Beneficio cardiovascular demostrado. Cierto beneficio en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad: mejoría de síntomas y capacidad funcional con semaglutida y menos episodios de empeoramiento con tirzepatida. Nefroprotección con semaglutida. Baja incidencia de hipoglucemia. Indicación adicional en obesidad.	Vía subcutánea, salvo semaglutida, disponible también por vía oral. Efectos digestivos al inicio que obligan a titular. Coste alto o muy alto. Contraindicados con antecedente de carcinoma medular de tiroides o MEN-2. Pancreatitis poco frecuente.	LEADER (Marso SP, 2016a); SUSTAIN-6 (Marso SP, 2016b); REWIND (Gerstein HC, 2019); STEP 1 (Wilding JPH, 2021); SURMOUNT-1 (Jastreboff AM, 2022); STEP-HFpEF (Kosiborod MN, 2023); FLOW (Perkovic V, 2024); STEP-HFpEF DM (Kosiborod MN, 2024); SUMMIT (Packer M, 2025)

Grupo	Ventajas	Inconvenientes	Evidencia de referencia
Pioglitazona	Mejora la sensibilidad a la insulina. Sin hipoglucemia en monoterapia. Beneficio en la enfermedad hepática metabólica. Posible efecto favorable en prevención de ictus. Coste bajo.	Retención hidrosalina, edemas y ganancia de peso. Mayor riesgo de insuficiencia cardíaca: contraindicada si existe. Fracturas óseas en mujeres. Inicio de acción lento. Controversia histórica sobre cáncer vesical.	IRIS (Kernan WN, 2016)
Sulfonilureas	Potencia elevada y coste muy bajo. Gliclazida es la de mejor perfil del grupo por su menor riesgo de hipoglucemia, y junto a glimepirida es la de elección.	Hipoglucemias, menos frecuentes con gliclazida. Ganancia de 2-3 kg. Agotamiento progresivo de la célula beta. Dudas históricas de seguridad cardiovascular.	ADVANCE (Patel A, 2008); ADVANCE-ON (Zoungas S, 2014)
Glinidas	Acción rápida y corta sobre el pico posprandial. Útiles con horarios de comida irregulares. Repaglinida es utilizable con insuficiencia renal avanzada.	Varias tomas al día, antes de cada comida. Hipoglucemia y ganancia de peso. Eficacia algo menor que las sulfonilureas.	NAVIGATOR (Holman RR, 2010); Esposito K, 2004
Inh. α-glucosidasas	Acción local intestinal: reducen la absorción de hidratos de carbono. Sin hipoglucemia en monoterapia y neutras en peso. Útiles frente a la hiperglucemia posprandial. Coste bajo.	Flatulencia, meteorismo y diarrea frecuentes. Eficacia modesta. Posología incómoda con cada comida.	STOP-NIDDM (Chiasson JL, 2003); ACE (Holman RR, 2017)
Insulinas	Sin techo terapéutico. Imprescindibles en la DM2 no controlada. Los análogos basales modernos ofrecen un perfil estable y menos hipoglucemia nocturna.	Hipoglucemias y ganancia de peso. Vía subcutánea: exigen educación y autocontrol. Lipodistrofias. Complejidad de las pautas bolo-basal.	UKPDS 33 (UKPDS Group, 1998b)

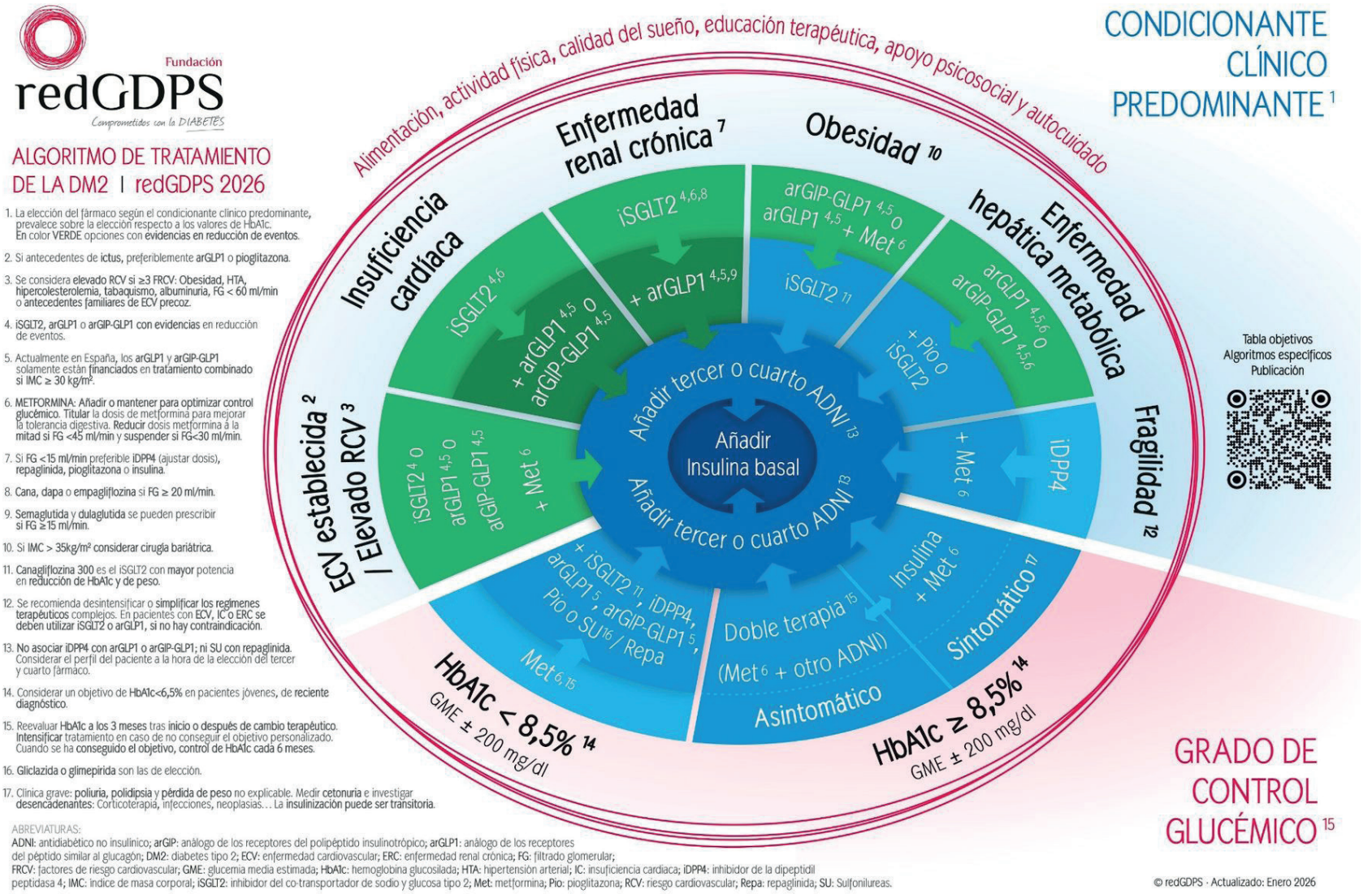
arGIP-GLP-1: agonistas duales del receptor de GIP y GLP-1; arGLP-1: agonistas del receptor de GLP-1; HbA1c: hemoglobina glicada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; MEN-2: neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Fuente: Elaboración propia.

4. El algoritmo de tratamiento de la redGDPS 2026

El algoritmo ordena todo lo anterior en una decisión clínica. Primero se identifica el condicionante clínico predominante —enfermedad cardiovascular establecida o riesgo elevado, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, obesidad, enfermedad hepática metabólica o fragilidad—, y esa elección prevalece sobre el valor de la hemoglobina glicada (HbA1c); las opciones marcadas en verde son las que cuentan con evidencia en reducción de eventos. Solo cuando no hay condicionante se decide por el grado de control, agrupado en dos escalones: HbA1c por debajo o por encima del 8,5 % (Figura 1; García Soidán FJ, 2025).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS, 2026.



Fuente: Fundación redGDPS (actualización de enero de 2026); véase García Soidán FJ, 2025.

PARA LLEVARSE A LA CONSULTA

1. Antes de elegir el fármaco, identificar el condicionante clínico dominante. Si lo hay, manda él, no la HbA1c.
2. Mantener la metformina al añadir el segundo fármaco: no se sustituye, se acompaña.
3. En fragilidad, desintensificar y simplificar es tratar bien. Las sulfonilureas sobran casi siempre.
4. Revisar la función renal antes de prescribir y en cada cambio: condiciona la dosis de metformina, la elección de iSGLT-2 y la de arGLP-1.
5. No asocies iDPP-4 con arGLP-1 ni sulfonilurea con repaglinida: comparten mecanismo, no suman eficacia y sí coste y riesgo.

Bibliografía

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S1-321. Sección citada: 9, Pharmacologic approaches to glycemic treatment.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038
3. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA. 2003;290(4):486-94. doi:10.1001/jama.290.4.486
4. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2004;110(2):214-9. doi:10.1161/01.CIR.0000134501.57864.66
5. García Soidán FJ, Artola Menéndez S, Ávila Lachica L, Baró Pato O, Casado Pradas N, Hernández Teixidó C, et al. Nuevo algoritmo de redGDPS 2026: de la glucemia al paciente. Diabetes Práctica. 2025;16(4):111-21. doi:10.52102/diabet/pract.2025.4.art2
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-30. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352
8. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816
9. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al.; EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233
10. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al.; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):877-86. doi:10.1016/S2213-8587(17)30309-1
11. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al.; NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med. 2010;362(16):1463-76. doi:10.1056/NEJMoa1001122
12. 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;359(15):1577-89. doi:10.1056/NEJMoa0806470
13. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity (SURMOUNT-1). N Engl J Med. 2022;387(3):205-16. doi:10.1056/NEJMoa2206038
14. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2016;374(14):1321-31. doi:10.1056/NEJMoa1506930
15. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2023;389(12):1069-84. doi:10.1056/NEJMoa2306963
16. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al.; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024;390(15):1394-407. doi:10.1056/NEJMoa2313917
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141 [citado como Marso SP, 2016b]

18. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee and Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827 [citado como Marso SP, 2016a]

19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303

20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925

21. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190

22. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al.; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2025;392(5):427-37. doi:10.1056/NEJMoa2410027

23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987

24. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744

25. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al.; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024;391(2):109-21. doi:10.1056/NEJMoa2403347

26. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA. 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269

27. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684

28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352(9131):854-65. [citado como UKPDS Group, 1998a]

29. 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(9131):837-53. [citado como UKPDS Group, 1998b]

30. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity (STEP 1). N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183

31. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720

32. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2014;371(15):1392-406. doi:10.1056/NEJMoa1407963