

Tratamiento farmacológico del paciente que vive con diabetes mellitus tipo 2

Pharmacological treatment of the patient living with type 2 diabetes mellitus

Álex Ramírez-Rincón ¹ ✉ [ORCID](#), Santiago Saldarriaga-Betancur ² ✉ [ORCID](#), Andrés Felipe García-Ramos ³ ✉ [ORCID](#), Juanita González-Arango ³ ✉ [ORCID](#), Valentina Estupiñán-Vargas ³ ✉ [ORCID](#)

¹ Médico Internista, Endocrinólogo. Clínica Integral de Diabetes. Profesor titular Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

² Médico, Residente de Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

³ Médico Internista, Fellow Endocrinología. Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

Fecha correspondencia:

Recibido: abril 05 de 2022.

Revisado: abril 19 de 2022.

Aceptado: junio 16 de 2022.

Forma de citar:

Ramírez-Rincón A, Saldarriaga-Betancur S, García-Ramos AF, González-Arango J, Estupiñán-Vargas V. Tratamiento Farmacológico del paciente que vive con Diabetes Mellitus 2: enfoque individualizado paso a paso a la luz de la evidencia. Rev CES Med, 2022; 36(2): 81-105. <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.6672>

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: 10.21615/cesmedicina.6672

ISSNe: 2215-9177

ISSN: 0120-8705

[Publica con nosotros](#)

Resumen

Introducción: el abordaje del paciente con diabetes mellitus tipo 2 ha cambiado a lo largo del tiempo. Años anteriores el enfoque terapéutico giraba en torno al nivel de hemoglobina glicada (HbA1c); ahora, con el advenimiento de nuevas moléculas, y luego de entender que la meta terapéutica no es sólo un punto de corte de HbA1c, se ha modificado el objetivo, para estar centrado en el paciente, en sus comorbilidades macro y microvasculares, riesgo cardiovascular y falla cardíaca. En esta revisión de la literatura se exponen las preguntas que se deben resolver al momento de definir una estrategia terapéutica en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** valoración de guías locales e internacionales de tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. **Resultados:** se valoraron las guías del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 realizadas por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Asociación Colombiana de Medicina Interna, Asociación Colombiana de Nefrología, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, American Diabetes Association, American Association of Clinical Endocrinology, European Association for the Study of Diabetes y European Society of Cardiology. Además, se revisaron los ensayos clínicos que respaldan el uso de los diferentes grupos farmacológicos disponibles para el tratamiento de los pacientes con diabetes

Mayo - agosto de 2022

mellitus tipo 2. **Conclusión:** es menester del clínico realizar el abordaje terapéutico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de forma individualizada, centrado en el riesgo cardiovascular, comorbilidades asociadas, riesgo de hipoglucemia y costos de la intervención brindada.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2; tratamiento farmacológico; enfermedades cardiovasculares; insuficiencia cardíaca; obesidad; insuficiencia renal crónica.

Abstract

Introduction: the approach to the patient with diabetes has changed over the past decade. Some years ago, the primary goal of treatment was to achieve a certain level of A1c as a marker of glucose control. Now, with new molecules in the market that can modify the disease and its complications the treatment is focused on the individual patient, his micro and macrovascular complications and the risk of cardiovascular, heart failure and renal complications. In this review of the literature, we expose some questions that need to be solved when approaching the treatment of a patient with type 2 diabetes. **Methods:** we reviewed local and international guidelines on the treatment of type 2 diabetes. **Results:** we reviewed guidelines in the treatment of diabetes, local guidelines; Asociación Colombiana de Endocrinología, Asociación Colombiana de Medicina Interna, Asociación Colombiana de Nefrología, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. International guidelines; American Diabetes Association, American Association of Clinical Endocrinology, European Association for the Study of Diabetes y European Society of Cardiology. Additionally, we revised clinical trial that support the use of the different drugs that are recommended by the guidelines as first, second- or third-line treatment. **Conclusion:** as clinicians we are expected to give the patient an individualized approach, based on their own comorbidities, risk of cardiovascular and renal disease and risk of hypoglycemia guided by national and international guidelines and latest clinical trial that support our approach.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; treatment; cardiovascular diseases; heart failure; obesity; chronic renal failure.

Introducción

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) continúa aumentando a nivel mundial y es una enfermedad que afecta a países desarrollados y en vía de desarrollo. Según los últimos datos de la Federación Internacional de Diabetes para el año 2021 se estimó una prevalencia de diabetes a nivel mundial de un 10.5% correspondiente a un total de 536.6 millones de personas entre 20 y 79 años y se estima que para el año 2045 más de 783 millones de personas en el mundo tendrán DM2. ⁽¹⁾ Colombia tiene una prevalencia de diabetes del 9.9% en la población de 20 – 79 años, equivalente a 3.4 millones de personas con este diagnóstico ^(1, 2).

La estrategia actual de manejo se basa en las características individuales de los pacientes teniendo como meta cumplir 5 objetivos: lograr el nivel óptimo individualizado de hemoglobina glicada (HbA1c), control de la presión arterial, tratamiento de la dislipidemia según la meta establecida, evitar eventos de hipoglucemia e impactar en la pérdida de peso ⁽³⁾.

El objetivo de esta revisión de la literatura (es realizar un enfoque práctico e individualizado de los pacientes con DT2 según el escenario clínico en el que se encuentren, basados en la evidencia científica actualizada que permita tomar las mejores decisiones para el tratamiento de los pacientes con DT2).

Inicio de la terapia farmacológica

Las preguntas que el clínico debe plantearse antes de iniciar el manejo farmacológico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son:

1. ¿Cuál es el riesgo cardiovascular de mi paciente?
 - a. ¿Mi paciente tiene alto riesgo cardiovascular?.
 - b. ¿Mi paciente tiene enfermedad cardiovascular establecida?.
2. ¿Tiene alguna comorbilidad que implique un tratamiento antidiabético específico?
 - a. ¿Mi paciente tiene falla cardíaca?.
 - b. ¿Mi paciente tiene enfermedad renal crónica?.
 - c. ¿Mi paciente tiene exceso de tejido adiposo?.
3. ¿Cuál es la HbA1c de mi paciente? ¿tiene falla de célula β (síntomas o signos de catabolismo) o glucemia en ayunas ≥ 300 mg/dL?
 - a. ¿La meta de HbA1c de mi paciente es $<1.5\%$ a su HbA1c actual?.
 - b. ¿La meta de HbA1c de mi paciente es $\geq 1.5\%$ a su HbA1c actual?.
 - c. ¿La HbA1c de mi paciente es $\geq 9\%$ y $<10\%$?.
 - d. ¿Mi paciente tiene glucemia en ayunas ≥ 300 mg/dL, síntomas o signos de catabolismo o hiperglucemia y/o HbA1c $\geq 10\%$?.

A continuación, se dan respuesta a las preguntas previamente expresadas:

1. ¿Cuál es el riesgo cardiovascular de mi paciente?

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que aumenta el riesgo de complicaciones macrovasculares como enfermedad coronaria (HR 2.0; IC 95% 1.83 – 2.19), enfermedad cerebrovascular isquémica (HR 2.27; IC 95% 1.95 – 2.65) y muertes relacionadas a enfermedad vascular (HR 1.73; IC 95% 1.51 – 1.98) ⁽⁴⁾.

Dado la alta carga de morbilidad y mortalidad cardiovascular que acarrea la diabetes mellitus tipo 2, se han realizado un sin número de ensayos clínicos con el objetivo de demostrar beneficio en alguna de las moléculas estudiadas, no sólo en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, sino también en prevención primaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

1. a. ¿Mi paciente tiene alto riesgo cardiovascular?

Es importante reconocer que el paciente con diabetes mellitus tipo 2 por múltiples mecanismos fisiopatológicos cuenta con la plausibilidad biológica de tener alto riesgo cardiovascular entre los que se destaca disfunción vascular con mayor rigidez arterial, hipercoagulación con mayor actividad plaquetaria, disfunción endotelial y mayor estrés oxidativo; sin dejar de lado que son pacientes con mayor riesgo de dislipidemia aterogénica que contribuye a la enfermedad cardiovascular, además si se suman factores ambientales como la malnutrición, sedentarismo, tabaquismo y obesidad se completa el conjunto funesto de la génesis de la enfermedad cardiovascular en estos pacientes ⁽⁵⁾.

Una vez reconocido el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con DT2 es necesario preguntarse si el paciente al cual se está enfrentando tiene riesgo cardiovascular alto o muy alto pues esto modificará la conducta. Múltiples sociedades científicas ^(3, 6, 7) han definido este riesgo de diferentes maneras; los autores recomiendan para población colombiana, definirlo con base a las recomendaciones de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SCC), la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE), la Asociación Colombiana de Nefrología (ASOCOLNEF) y la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI) del año 2020 ⁽⁷⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Definición de riesgo cardiovascular.

	SSC/ACE/ASOCOLNEF/ACMI	ADA	ESC/EASD
Bajo	Un paciente con DT2 nunca tiene bajo riesgo CV		
Moderado	< 50 años		<35 años con DT1 o <50 años con DT2.
	< 10 años de diabetes Sin otro factor de riesgo		< 10 años de diabetes. Sin factores de riesgo.
Alto	Aquellos sin criterios de moderado ni muy alto riesgo	≥ 55 años con estenosis coronaria, carotídea o arterial de miembros inferiores > 50% o HVI	≥ 10 años de diabetes sin daño de órgano ni otro factor de riesgo.

	SSC/ACE/ASOCOLNEF/ACMI	ADA	ESC/EASD
Muy alto	Enfermedad CV establecida Proteinuria o TFG < 30 mL/min ≥ 3 factores de riesgo <ul style="list-style-type: none"> - > 60 años. - HTA - Dislipidemia. - Tabaquismo - Obesidad 		Enfermedad CV establecida. Daño de órgano: <ul style="list-style-type: none"> - Proteinuria - TFG < 30 mL/min. - HVI - Retinopatía. ≥ 3 factores de riesgo (> 60 años, HTA, dislipidemia, tabaquismo, obesidad). DT1 con > 20 años de enfermedad.

CV: Cardiovascular; HTA: Hipertensión Arterial; TFG: Tasa de Filtración Glomerular; HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda.

Desde el año 2019 las guías europeas de cardiología ⁽⁶⁾ recomiendan el uso de iSGLT-2 y de AR-GLP1 con evidencia en disminución eventos macrovasculares en prevención primaria; recomendación que se mantiene por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos en el 2020 ⁽⁸⁾ y que se refuerza por la Asociación Americana de Diabetes en el 2022 ⁽³⁾; en Colombia se tiene las *Recomendaciones para el manejo del riesgo cardiorrenal del paciente con diabetes mellitus tipo 2* realizadas por SCC, ACE, ASOCOLNEF, ACMI ⁽⁷⁾ que dan validez externa a esta conducta en dicho país, soportando el uso de los iSGLT-2 y AR-GLP1 en prevención primaria y secundaria.

Al analizar el desenlace de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en el subgrupo de población con alto riesgo cardiovascular (prevención primaria) a partir de metaanálisis ⁽⁹⁾, los estudios esenciales de los iSGLT-2 ^(10, 11) y AR-GLP1 ⁽¹²⁻¹⁶⁾ no han logrado demostrar beneficio cardiovascular desde el punto de vista estadístico como si lo han demostrado en prevención secundaria.

El estudio STENO-2 ⁽¹⁷⁾ fue un estudio en pacientes con DT2 y microalbuminuria en el que se demostró como el tratamiento intensivo, con cambios en el estilo de vida y control de variables como HbA1c, presión arterial y lípidos, disminuye el MACE en prevención primaria, desenlace evidenciado luego de un tiempo total de seguimiento de 13.3 años. Los estudios esenciales de estas moléculas tienen un tiempo de seguimiento entre 1.9 a 5.4 años. Luego de realizar un análisis crítico de la literatura de los estudios descritos ⁽⁹⁻¹⁷⁾ se puede concluir que es probable que si se logra tener un tiempo de seguimiento mayor como en el STENO-2 ⁽¹⁷⁾ se demostraría la significancia estadística para el MACE en prevención primaria. En el congreso de la ADA año 2021 se presentaron resultados parciales del GRADE Trial (NCT01794143) que da luz a que los AR-GLP1, puntualmente liraglutida, puede disminuir el MACE en prevención primaria con significancia estadística al tener un mayor tiempo de seguimiento (entre 4 – 7 años), datos a

Mayo - agosto de 2022

confirmar en un futuro cuando se libere la totalidad de los datos. En la [Figura 1](#) se representa lo expuesto en este apartado.

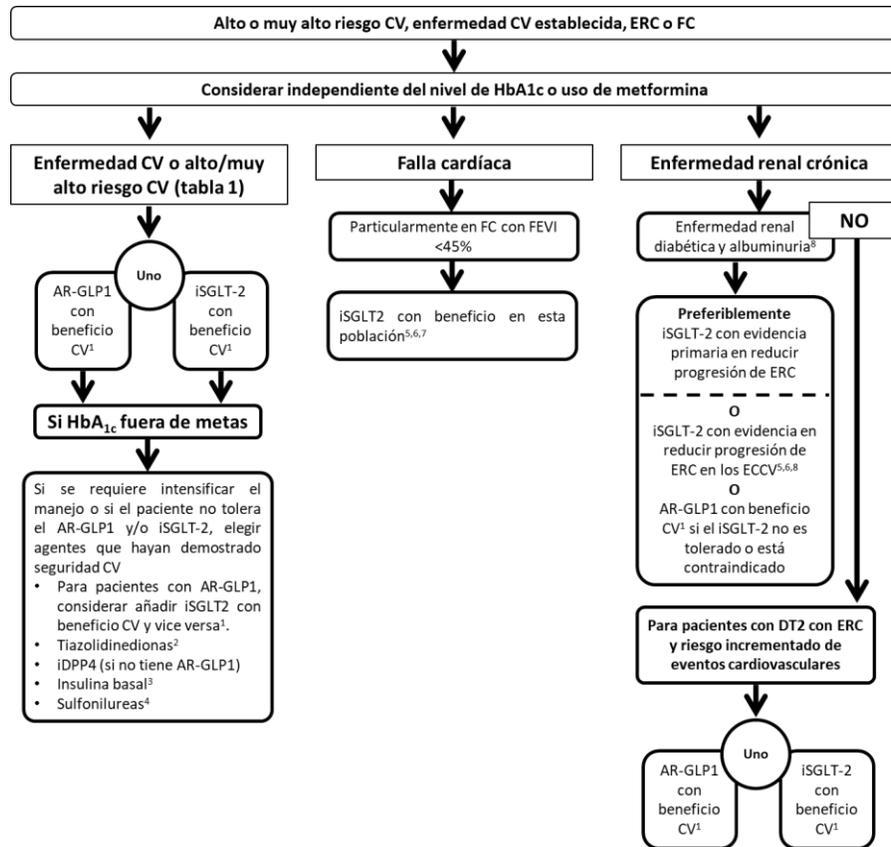


Figura 1. Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo Cardiovascular (CV) alto o muy alto; enfermedad cardiovascular establecida, Enfermedad Renal Crónica (ERC) o Falla Cardíaca (FC). Adaptada de referencia 3.

Leyendas: 1. Que haya probado beneficio CV en reducir eventos. 2. Las dosis bajas son mejor toleradas. 3. Degludec o glargina U100 han demostrado seguridad CV. 4. Elegir la sulfonilurea de última generación con menor riesgo de hipoglucemia; glicemipirida tiene seguridad CV similar a los iDPP-4. 5. La disponibilidad de los iSGLT-2 dependerá de la tasa de filtración glomerular. 6. Empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina han demostrado reducción en hospitalización por falla cardíaca y de la progresión de la ERC en ECV. Canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina tienen ensayos clínicos con desenlaces renales primarios. Dapagliflozina y empagliflozina tienen ensayos clínicos con desenlaces primarios de falla cardíaca. 7. Que tengan indicación en reducir falla cardíaca. 8. Remitirse a la referencia #18 para profundizar en las complicaciones microvasculares.

Se debe evaluar el control glucémico a los 3 meses de haber iniciado la terapia. En caso de que no se haya logrado la meta de HbA1c, la intensificación debe continuar usando AR-GLP1 si inicialmente se eligió el iSGLT-2, o el iSGLT-2 de haberse usado en primera instancia un AR-GLP1. Es necesario tener presente que si se está usando AR-GLP1 no debe usarse de forma concomitante los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4).

1.b. ¿Mi paciente tiene enfermedad cardiovascular establecida?

La metformina sigue siendo la terapia de primera línea por su bajo costo, tiempo de uso y la evidencia del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ⁽¹⁸⁾ donde en un análisis post-hoc se encontró que los pacientes que recibieron metformina tuvieron reducciones de riesgo en mortalidad asociada a diabetes en 42% y disminución de infarto agudo de miocardio (IAM) en 39%, comparado con pacientes con sobrepeso en el grupo de terapia convencional (dieta); sin embargo, al comparar los mismos desenlaces con otros hipoglucemiantes, no se encontró diferencias en desenlaces clínicamente relevantes. Fue sólo hasta el año 2015 con el estudio EMPAREG OUTCOME ⁽¹⁹⁾ y en el 2016 con los estudios LEADER ⁽¹²⁾ y SUSTAIN-6 ⁽¹³⁾ que se logró evidenciar disminución de mortalidad y complicaciones macrovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y alto riesgo cardiovascular, tras añadir un antidiabético al manejo estándar, empagliflozina, liraglutida y semaglutida respectivamente.

La propuesta actual es que los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida deben recibir tratamiento con AR-GLP1 o iSGLT-2 (Figura 2) que hayan demostrado tener seguridad y beneficio cardiovascular (Tabla 1). Los estudios esenciales de los iSGLT-2 ^(10, 11, 19) y de los AR-GLP1 ^(12-16, 20) definieron en el protocolo que para demostrar seguridad cardiovascular, el desenlace MACE debe tener como límite superior del intervalo de confianza un valor inferior a 1.3; como se puede evidenciar en la Tabla 2, todas las moléculas estudiadas han demostrado ser seguras a nivel cardiovascular. El beneficio en desenlaces cardiovasculares, entendiendo beneficio como reducción de estos eventos, lo han demostrado la empagliflozina ⁽¹⁹⁾ y la canagliflozina ⁽¹⁰⁾ en el grupo de los iSGLT-2 y la liraglutida ⁽¹²⁾ semaglutida subcutáneo ⁽¹³⁾ (el estudio con desenlace primario MACE con semaglutide oral está aún en proceso NCT03914326), dulaglutida ⁽¹⁵⁾ y albiglutida ⁽²⁰⁾. Canagliflozina y albiglutida no están disponibles en Colombia.

A continuación, se plantean algunas consideraciones de los estudios primarios:

1. El EMPA-REG OUTCOMES ⁽¹⁹⁾ fue un estudio realizado con empagliflozina en el cual el 99% de la población tenía enfermedad cardiovascular establecida. Además de reducir el MACE en un 14%, demostró reducir muerte cardiovascular en un 38%.
2. El CANVAS ⁽¹⁰⁾ realizado con canagliflozina demostró reducir el MACE en un 14%; sin embargo, al evaluar cada desenlace de forma independiente, no hubo significancia estadística. Aquí es muy importante considerar que la muestra de los ensayos clínicos es estimada para el desenlace primario (MACE), es por esto por lo que no se puede concluir que la canagliflozina no disminuya uno o varios de los desenlaces que conforman el MACE; para poder conocer esto se deberían realizar estudios cuya muestra sea calculada para cada desenlace.

Mayo - agosto de 2022

3. El DECLARE-TIMI 58 ⁽¹¹⁾ con dapagliflozina no logró demostrar disminuir el MACE; sin embargo, es importante considerar que el 59% de la población fue de prevención primaria, no tenían enfermedad cardiovascular establecida y es por esto que la regresión a la media en este estudio no era una opción. De este análisis pueden salir hipótesis, v.g la inclusión de la misma población del EMPA-REG OUTCOMES ⁽¹⁹⁾, potencialmente se hubieran tenido resultados similares considerando un posible efecto de grupo, pero hasta no tener un ensayo clínico que lo demuestre, se deberá considerar la empagliflozina sobre dapagliflozina si el objetivo es reducir MACE.
4. De los AR-GLP1 tanto el LEADER⁽¹²⁾ con liraglutida, SUSTAIN-6 ⁽¹³⁾ con semaglutida, HARMONY ⁽²⁰⁾ con albiglutida y REWIND⁽¹⁵⁾ con dulaglutida demostraron disminuir MACE en un 13%, 26%, 22% y 12% respectivamente.
 - Liraglutida ⁽¹²⁾ disminuyó la mortalidad CV en un 22% y mortalidad por todas las causas en un 15%.
 - Semaglutida ⁽¹³⁾ subcutáneo de administración semanal disminuyó en un 39% el Accidente Cerebrovascular (ACV).
 - Albiglutida ⁽²⁰⁾ (no disponible en Colombia) disminuyó en un 25% el infarto agudo de miocardio no fatal.
 - Dulaglutida ⁽¹⁵⁾ disminuyó en un 24% el ACV. Es de resaltar la población del REWIND en la que sólo el 32% tenían enfermedad CV establecida, es decir que el 68% eran de prevención primaria y a pesar de esto se logró demostrar disminuir MACE y ACV.
5. El estudio PIONEER-6 ⁽¹⁶⁾ realizado con semaglutida oral no disminuyó MACE; sin embargo, fue un estudio cuyo diseño metodológico fue con el objetivo de demostrar seguridad CV (cumpliendo este objetivo). El estudio cuyo diseño metodológico se realizó para valorar MACE con esta molécula se llama SOUL (NCT03914326) y se estima que finalizará el 29 de julio del 2024.

Si bien el PIONEER-6 ⁽¹⁶⁾ demostró reducción en un 51% la mortalidad CV y en un 49% la mortalidad por todas las causas no cumplió con la significancia estadística para el desenlace primario (MACE) y por esto sólo se puede plantear estos resultados como hipótesis, no como verdad.

Tabla 2. Resultados de los estudios de desenlaces cardiovasculares en población con DT2.

Grupo farmacológico	Estudio (molécula)	Seguimiento (años)	Enfermedad CV establecida (%)	MACE	Muerte CV	IAM no fatal	ACV no fatal	Hospitalización por FC	Muerte por cualquier causa
iDPP4	EXAMINE ¹²¹ (Alogliptina)	1.5	100	0.96 (≤1.16)	0.79 (0.60-1.04)	1.08 (0.88-1.33)	0.91 (0.55-1.50)	1.07 (0.78-1.15)	0.88 (0.71-1.09)
	SAVOR TIMI-53 ⁽²²⁾ (Saxagliptina)	2.1	79	1.0 (0.89-1.12)	1.03 (0.87-1.22)	0.95 (0.80-1.12)	1.11 (0.88-1.39)	1.27 (1.07-1.51)	1.11 (0.96-1.27)
	TECOS ²³ (Sitagliptina)	3.0	100	0.98 (0.89-1.08)	1.03 (0.89-1.9)	0.95 (0.81-1.11)	0.97 (0.89-1.08)	1.00 (0.83-1.20)	1.01 (0.90-1.14)
	CARMELINA ²⁴ (Linagliptina)	2.2	57	1.02 (0.89-1.17)	0.96 (0.81-1.14)	1.12 (0.90-1.40)	0.91 (0.67-1.23)	0.90 (0.74-1.08)	0.98 (0.84-1.13)
	CAROLINA ²⁵ (Linagliptina)	6.3	42	0.98 (0.84-1.14)	1.00 (0.81-1.24)	1.01 (0.80-1.28)	0.87 (0.66-1.15)	1.21 (0.92-1.59)	0.91 (0.78-1.06)
iSGLT2	EMPA-REG ¹⁹ (Empagliflozina)	3.1	99	0.86 (0.74-0.99)	0.62 (0.49-0.77)	0.87 (0.70-1.09)	1.24 (0.92-1.67)	0.65 (0.50-0.85)	0.68 (0.57-0.82)
	CANVAS ¹⁰ (Canagliflozina)	2.4	66	0.86 (0.75-0.97)	0.87 (0.72-1.06)	0.85 (0.69-1.05)	0.90 (0.71-1.15)	0.67 (0.52-0.87)	0.87 (0.74-1.01)
	DECLARE-TIM-58 ¹¹ (Dapagliflozina)	4.2	41	0.93 (0.84-1.03)	0.98 (0.82-1.17)	0.89 (0.77-1.01)	1.01 (0.84-1.21)	0.73 (0.61-0.88)	0.93 (0.82-1.04)
	VERTIS CV ²⁶ (Ertugliflozina)	3.5	75	0.97 (0.85-1.11)	0.92 (0.77-1.11)	1.04 (0.86-1.26)	1.06 (0.82-1.37)	0.70 (0.54-0.90)	0.93 (0.80-1.08)
AR-GLP1	ELIXA ²⁷ (Lixisenatide)	2.1	100	1.02 (0.89-1.17)	0.98 (0.78-1.22)	1.03 (0.87-1.22)	1.12 (0.79-1.58)	0.96 (0.75-1.23)	0.94 (0.78-1.13)
	LEADER ¹² (Liraglutida)	3.8	81	0.87 (0.78-0.97)	0.78 (0.66-0.93)	0.88 (0.75-1.03)	0.89 (0.72-1.11)	0.87 (0.73-1.05)	0.85 (0.74-0.97)
	SUSTAIN-6 ¹³ (Semaglutida)	2.1	83	0.74 (0.58-0.95)	0.98 (0.65-1.48)	0.74 (0.51-1.08)	0.61 (0.38-0.99)	1.11 (0.77-1.61)	1.05 (0.74-1.50)
	EXSCCEL ²⁸ (Exenatide)	3.2	73	0.91 (0.83-1.00)	0.88 (0.76-1.02)	0.97 (0.85-1.10)	0.85 (0.70-1.03)	0.94 (0.78-1.13)	0.86 (0.77-0.97)
	HARMONY ²⁰ (Albiglutide)	1.6	100	0.78 (0.68-0.90)	0.93 (0.73-1.19)	0.75 (0.61-0.90)	0.86 (0.66-1.14)	0.95 (0.79-1.16)	0.95 (0.79-1.16)
	REWIND ¹⁵ (Dulaglutide)	5.4	32	0.88 (0.79-0.99)	0.91 (0.78-1.06)	0.96 (0.79-1.16)	0.76 (0.61-0.95)	0.93 (0.77-1.12)	0.90 (0.80-1.01)
	PIONEER-6 ¹⁶ (Semaglutida)	1.3	85	0.79 (0.57-1.11)	0.49 (0.27-0.92)	1.18 (0.73-1.90)	0.74 (0.35-1.57)	0.86 (0.48-1.55)	0.51 (0.31-0.84)

Al momento de elegir un medicamento sobre otro es necesario considerar otras variables como lo es el acceso al medicamento, su precio, el beneficio sobre otros desenlaces (falla cardíaca, obesidad, enfermedad renal) y la preferencia del paciente (terapias por vía oral o incluso la aplicación semanal de algunos AR-GLP1).

De la misma forma que los pacientes con alto riesgo cardiovascular, se debe evaluar el control glucémico a los 3 meses de haber iniciado la terapia. En caso de que no se logre alcanzar la meta de HbA1c, la intensificación debe continuar usando AR-GLP1 en caso tal de que se hubiera elegido inicialmente el iSGLT-2 o el iSGLT-2 en caso de que primero se hubiera usado el AR-GLP1. Si luego de añadir un segundo medicamento con beneficio CV el paciente persiste con HbA1c fuera de metas, la intensificación debe continuarse considerando el riesgo de hipoglucemia, ganancia de peso y el costo de cada terapia. En la [Figura 1](#) se expresa lo mencionado previamente.

2. ¿Tiene alguna comorbilidad que implique un tratamiento antidiabético específico?

En los ensayos clínicos con los AR-GLP1 ⁽¹²⁻¹⁶⁾ y los iSGLT-2 ^(10, 11, 19) se han identificado comorbilidades en los que estos medicamentos tienen un beneficio adicional como lo son la falla cardíaca, enfermedad renal crónica y exceso de tejido adiposo; a continuación se desglosa cada una:

2.a. ¿Mi paciente tiene falla cardíaca?

Se estima una prevalencia mundial de diabetes de al menos un 8%, de estos, un 9 – 22% tendrán falla cardíaca y se estima una prevalencia mundial de falla cardíaca entre el 1 al 2%, y de estos, el 20 - 45% tienen diabetes ⁽²⁹⁾ por lo cual es muy frecuente encontrar pacientes con el binomio diabetes y falla cardíaca; en este orden de ideas, cuando se identifique una, se debería validar si cuenta con la otra enfermedad.

Se cuenta con 2 ensayos clínicos realizados en población con falla cardíaca con fracción de eyección reducida (FEVI <40%) con y sin diabetes, el DAPA HF ⁽³⁰⁾ realizado con dapagliflozina y el EMPEROR-REDUCE ⁽³¹⁾ con empagliflozina. Estos dos medicamentos disminuyeron el desenlace primario compuesto por muerte de causa cardiovascular y hospitalización por falla cardíaca en un 26% para dapagliflozina y en un 25% para empagliflozina ([Tabla 3](#)). Si bien aún no se cuenta con estudios en población exclusiva de falla cardíaca para canagliflozina y ertugliflozina, como podemos evidenciar en la [Tabla 2](#) y en múltiples metaanálisis, ^(9, 32) el efecto de los iSGLT-2 sobre el desenlace de hospitalización por falla cardíaca es un efecto de clase.

La evidencia no se limita sólo al paciente con falla cardíaca y FEVI <40%, sino que ya se cuenta con evidencia sólida del beneficio de la empagliflozina en pacientes con FEVI ≥40% ([Tabla 3](#)). En el estudio EMPEROR-PRESERVE ⁽³³⁾ se demostró que la empagliflozina disminuye el desenlace primario compuesto por muerte de causa cardiovascular y hospitalización por falla cardíaca en un 21%.

Tabla 3. Resultados de estudios de falla cardíaca con y sin población con DT2.

Estudio (molécula)	DAPA-HF ³⁰ (dapagliflozina)	EMPEROR-REDUCE ³¹ (empagliflozina)	EMPEROR-PRESERVE ³³ (empagliflozina)
% de diabetes	41.8	49.8	48.9
Seguimiento (años)	1.5	1.3	2.18
Hospitalización por FC + muerte CV	0.74 (0.65 – 0.85)	0.75 (0.65 – 0.86)	0.79 (0.69 – 0.90)
Muerte CV	0.82 (0.69 – 0.98)	0.92 (0.75 – 1.12)	0.91 (0.76 – 1.09)
Hospitalización por FC	0.70 (0.59 – 0.83)	0.69 (0.59 – 0.81)	0.71 (0.60 – 0.83)

Los AR-GLP1 han demostrado ser seguros para el desenlace de falla cardíaca; por ahora no han demostrado un beneficio adicional ([Tabla 2](#)); sin embargo, hay que recordar que los estudios fueron diseñados para valorar MACE no para evaluar un desenlace puntual de falla cardíaca como si lo fueron el DAPA-HF⁽³⁰⁾ y el EMPEROR-REDUCE⁽³¹⁾ y EMPEROR-PRESERVE⁽³³⁾. Los iDPP-4^(21, 23-25) han demostrado ser seguros ([Tabla 2](#)) excepto la saxagliptina pues en el estudio SAVOR-TIMI 53⁽²²⁾ se encontró que este medicamento incrementa el riesgo de hospitalización por falla cardíaca.

Por lo mencionado previamente y con base en recomendaciones de guías de práctica clínica, el medicamento a elegir en esta población son los iSGLT-2, puntualmente dapagliflozina y empagliflozina por su respaldo con ensayos clínicos ([Figura 1](#)).

2.b. ¿Mi paciente tiene enfermedad renal crónica?

Hay que tener presente que la definición de enfermedad renal crónica (ERC) no sólo es a partir de un punto de corte de tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 mL/min/1.73 m² sino que la presencia de albuminuria por más de 3 meses hace considerar este diagnóstico⁽²⁷⁾, complicación frecuente en los pacientes con DT2 por compromiso microvascular. El paciente con DT2 y ERC requiere por recomendaciones de ADA⁽³⁾ y KDIGO⁽³⁴⁾ el uso de metformina más el iSGLT-2 como primera línea de manejo. Las recomendaciones colombianas⁷ proponen el uso de los iSGLT-2 como segunda línea luego de metformina, aunque hay que considerar que estas recomendaciones son previas a las publicadas por KDIGO⁽³⁴⁾ y ADA⁽³⁾ y según el juicio clínico se podría usar de forma concomitante la metformina + iSGLT-2 como primera línea en los pacientes con ERC.

El beneficio de los iSGLT-2 en ERC está dado por disminución en la caída de la tasa de filtración glomerular, además, disminuyen la proteinuria y la progresión a ERC-G5^(10, 11, 31, 35-38). En caso de no lograr el control glucémico se debe considerar añadir a la terapia los AR-GLP1 por disminución de la macroalbuminuria⁽³⁹⁾, desenlace que se correlaciona con mayor riesgo cardiovascular⁽⁴⁰⁾. Además, en el arsenal terapéutico de los pacientes con DT2 y albuminuria debe estar el uso del antagonista del receptor mineralocorticoide no esteroideo finerenone⁽³⁴⁾,

pues en el estudio FIDELIO-DKD⁽⁴¹⁾ y FIGARO-DKD⁽⁴²⁾ se demostró como este medicamento disminuye la progresión de ERC y eventos cardiovasculares. En la [Tabla 4](#) se representan las dosis de los medicamentos según la TFG.

Tabla 4. Dosis de antidiabéticos según la tasa de filtración glomerular (TFG).

Medicamento		Dosis usual	TFG	Recomendación
Biguanidas	Metformina	2 g al día	≥45 mL/min/1.73 m ²	No requiere ajuste
			30-45 mL/min/1.73 m ²	1 g cada día.
			<30 mL/min/1.73 m ²	Contraindicada
	Glibenclamida	5-20 mg al día	<60 mL/min/1.73 m ²	Evitar su uso
	Glimepiride	2-8 mg al día	15-60 mL/min/1.73 m ²	Iniciar a 1 mg al día y titular con precaución
Sulfonilureas	Gliclazida	80-320 mg al día	15-30 mL/min/1.73 m ²	40 mg al día
			<15 mL/min/1.73 m ²	Contraindicado
			10-50 mL/min/1.73 m ²	20 mg al día, titular con precaución
	Glipizida	2.5 – 40 mg al día	<10 mL/min/1.73 m ²	Evitar su uso, de requerirlo usar con precaución, máximo 20 mg al día
iDPP-4	Sitagliptina	100 mg al día	30-45 mL/min/1.73 m ²	50 mg cada día
	Saxagliptina	5 mg al día	<30 mL/min/1.73 m ²	25 mg cada día
	Vildagliptina	100 mg al día	<50 mL/min/1.73 m ²	2.5 mg al día
	Linagliptina	5 mg al día	<50 mL/min/1.73 m ²	50 mg cada día
iSGLT2	Dapagliflozina	5-10 mg al día	No requiere ajuste	Mantener hasta diálisis o trasplante
	Empagliflozina	10-25 mg al día	≥20 mL/min/1.73 m ²	Mantener hasta diálisis o trasplante
AR-GLP1	Exenatide liberación inmediata	5 mcg cada 12 h	≥30-50 mL/min/1.73 m ²	No requiere ajuste, usar con precaución
			<30 mL/min/1.73 m ²	No se recomienda
	Exenatide liberación extendida	2 mg semanal	≥45 mL/min/1.73 m ²	No requiere ajuste, usar con precaución
			<45 mL/min/1.73 m ²	No se recomienda
	Liraglutide	0.6-1.8 mg al día	<60 mL/min/1.73 m ²	No requiere ajuste
			<15 mL/min/1.73 m ²	Evidencia insuficiente
			<15-30 mL/min/1.73 m ²	No requiere ajuste
Lixisenatide	10-20 mcg al día	<15 mL/min/1.73 m ²	No se recomienda	
		<15 mL/min/1.73 m ²	No se recomienda	
Dulaglutide	0.75-4.5 mg semanal	<60 mL/min/1.73 m ²	No requiere ajuste	
		<15 mL/min/1.73 m ²	Evidencia insuficiente	
Semaglutide	0.25-1 mg semanal	<60 mL/min/1.73 m ²	No requiere ajuste	
		<15 mL/min/1.73 m ²	Evidencia insuficiente	

2.c. ¿Mi paciente tiene exceso de tejido adiposo?

Lo primero a mencionar es que se debe evitar el uso del término obesidad, esta palabra deriva del latín *obesitas* (od + edere) que significa “gordura” o “comer en exceso”, término que no guarda correlación con el mecanismo fisiopatológico y estigmatiza a la persona que la padece; la recomendación de la AACE desde el 2014 es que se use el término “*exceso de tejido adiposo*” para designar esta patología ⁽⁴³⁾.

Desde el año 1937 se ha reconocido el término “diabesidad” ya que el Dr. Ethan Allen Sims desde esta época lo introdujo al correlacionar el binomio diabetes y exceso de tejido adiposo, una condición que es indispensable identificar y que se debe evitar a toda costa pues el incremento de peso en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 incrementa el riesgo de las “4 M” (complicaciones Metabólicas, Mecánicas, Mentales y Malignas) ⁽⁴⁴⁾, esta última se ha convertido en la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes ⁽⁴⁵⁾.

Es por esto por lo que en los pacientes con diabetes y exceso de tejido adiposo se debe brindar un tratamiento que haya demostrado disminuir peso; la mayor evidencia para este desenlace lo tienen los AR-GLP1 ⁽⁴⁶⁾, sin embargo, no se puede menospreciar el efecto de los iSGLT-2 pues como se encontró en el SUSTAIN-8 ⁽⁴⁷⁾, los AR-GLP1 (semaglutida) a dosis de diabetes pueden disminuir hasta 5.3 Kg mientras que los iSGLT-2 (canagliflozina) hasta 4.2 Kg, siendo una pérdida de peso para nada despreciable.

Se debe hacer la salvedad de dosis de diabetes y dosis de obesidad, pues el efecto de reducción de peso con lo AR-GLP1 es dosis dependiente. Se cuenta con aprobación de dos AR-GLP1 a dosis de obesidad en población con diabetes respaldado en los estudios SCALE-Diabetes ⁽⁴⁸⁾ con liraglutida y STEP-2 ⁽⁴⁹⁾ con semaglutida en los que se encontró una reducción de peso del 6% hasta un 9.64% con liraglutide 3.0 mg al día y semaglutida 2.4 mg semanal, respectivamente. Por esto, las moléculas a utilizar con el propósito de disminuir peso deberían ser liraglutida o semaglutida por aprobación soportada en ensayos clínicos, pero no se puede olvidar de que el efecto en reducción de peso de los AR-GLP1 es un efecto de clase ⁽⁴⁶⁾. Quizás en un futuro se introduzca un nuevo grupo farmacológico para la reducción de peso en los pacientes con diabetes y son los agonistas dual GIP y GLP-1 por lo encontrado en el SURPASS-2 ⁽⁵⁰⁾, en el que el uso de terzipatida disminuye más kilogramos en comparación con semaglutida.

Por lo expuesto previamente si el objetivo es pérdida de peso se recomienda el uso de los AR-GLP1 o los iSGLT-2 (Figura 2), prefiriendo los primeros por su mayor efecto en dicho desenlace.

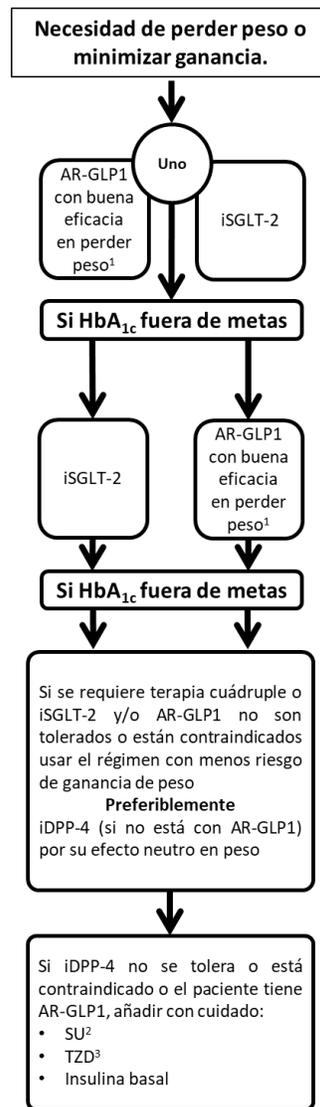


Figura 2. Tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y exceso de tejido adiposo. Adaptada de referencia 3.

Leyendas: 1. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide. 2. Elegir la sulfonilurea de última generación con menor riesgo de hipoglucemia; glimepirida tiene seguridad CV similar a los iDPP-4. 3. Degludec o glargina U100 han demostrado seguridad CV.

3. ¿Cuál es la HbA1c de mi paciente? ¿tiene falla de célula β o glucemia en ayunas ≥ 300 mg/dL?

Sí el paciente que se está valorando no tiene alto o muy alto riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular establecida, falla cardíaca, enfermedad renal crónica ni exceso de tejido adiposo; es necesario retomar el enfoque glucocéntrico basado en el punto de corte de HbA1c para determinar la conducta a seguir. Hay que tener presente que si la HbA1c es ≥ 9%, hay síntomas o signos de falla de célula β o la glucemia en ayunas es ≥ 300 mg/dL, es necesario valorar las preguntas 1 y 2 en paralelo a las preguntas 3.c. y 3.d. como se explica a continuación.

3.a. ¿La meta de HbA1c de mi paciente es <1.5% a su HbA1c actual?

Para dar respuesta a esta pregunta, primero hay que establecer la meta de HbA1c la cual se determina de forma individual partiendo de un punto de corte común de 7.0% siendo más o menos estrictos con base en las comorbilidades, expectativa de vida, riesgo de hipoglucemias, complicaciones vasculares, tiempo de duración de la diabetes y preferencia del paciente ⁽⁵¹⁾.

Si la diferencia entre la meta de Hba1c del paciente y su HbA1c actual es <1.5%, se recomienda iniciar el tratamiento con monoterapia ⁽⁵²⁾. La metformina debe ser la terapia de inicio a menos que exista alguna contraindicación para su uso; es segura y de bajo costo. Se puede utilizar hasta una tasa de filtración glomerular (TFG) de 30 ml/min/1.73 m²; sin embargo, es indispensable el ajuste de dosis según la TFG (Tabla 4). Los eventos adversos más comunes son los síntomas gastrointestinales. Se debe iniciar con dosis bajas e ir titulando cada 1 a 2 semanas para mejorar la tolerabilidad; además, se recomienda que se administre con las comidas para mejorar la tolerancia ⁽⁵³⁾. Si el paciente tiene intolerancia o contraindicaciones a la metformina se puede considerar utilizar cualquiera de las demás moléculas, individualizando cada paciente como se expresa en la Figura 3. Si después de 3 meses el paciente no está en metas se debe adicionar otro medicamento teniendo en cuenta el costo y el riesgo de hipoglucemia. Cada 3 meses debe reevaluarse el tratamiento y las metas, adicionando un nuevo fármaco de ser necesario evitando la inercia terapéutica (Figura 3). En Colombia no hay disponibilidad de tiazolidinedionas.

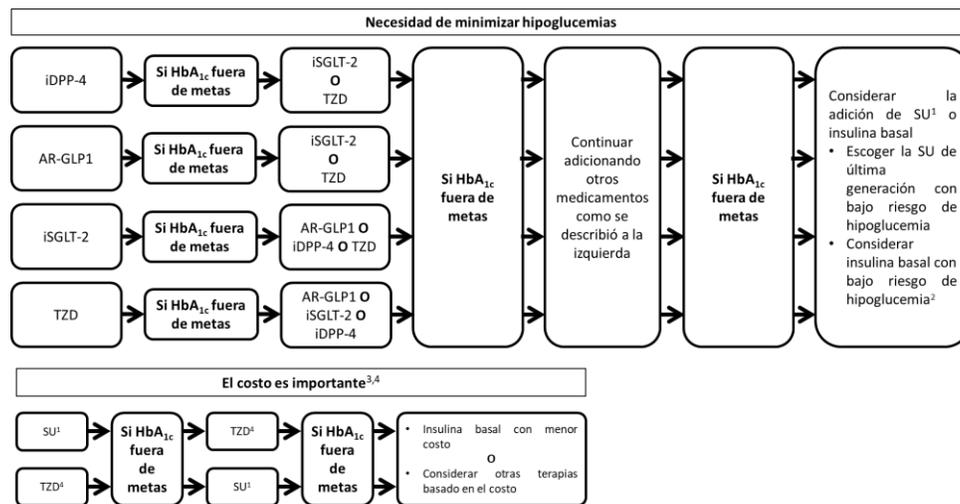


Figura 3. Recomendaciones de tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 con base en riesgo de hipoglucemia y costo. Adaptada de referencia 3.

Leyendas: 1. Elegir la sulfonilurea de última generación con menor riesgo de hipoglucemia; glicipirida tiene seguridad CV similar a los iDPP-4. 2. Degludec/glargina U-300 < glargina U-100/detemir < NPH. 3. Si no hay comorbilidades específicas (no tiene enfermedad CV establecida, bajo riesgo de hipoglucemia, y baja prioridad de evitar ganancia de peso o no tiene comorbilidades relacionadas con la obesidad). 4. Considerar costo de cada medicamento de acuerdo con la región. En algunos países la TZD es más costosa que el iDPP4.

3.b. ¿La meta de HbA1c de mi paciente es $\geq 1.5\%$ a su HbA1c actual?

Se debe considerar el inicio de terapia combinada en todo paciente cuya HbA1c sea $\geq 1.5\%$ por encima de la meta establecida. Se puede iniciar con cualquier combinación teniendo en cuenta la preferencia del paciente, las comorbilidades, el peso, costo de la terapia y el riesgo de hipoglucemia. Cada 3 meses debe reevaluarse el tratamiento y las metas, adicionando un nuevo fármaco de ser necesario evitando la inercia terapéutica ([Figura 3](#)).

3.c. ¿La HbA1c de mi paciente es $\geq 9\%$ y $< 10\%$?

En este caso se recomienda terapia inyectable sea esta un AR-GLP1 o insulina, prefiriendo iniciar con el AR-GLP1. En el próximo apartado se explica el uso de insulina.

3.d. ¿Mi paciente tiene glucemia en ayunas ≥ 300 mg/dL, síntomas o signos de catabolismo o hiperglucemia y/o HbA1c $\geq 10\%$?

Se debe considerar el inicio de insulina en todo paciente con HbA1c $\geq 10\%$; glucemia basal ≥ 300 mg/dL o ante la presencia de síntomas o signos catabólicos (pérdida de peso) o de hiperglucemia ⁽³⁾. En estos pacientes se debe iniciar concomitantemente metformina. Después de que se termine la glucotoxicidad (1-3 meses de tratamiento) se debe intentar desmontar la insulina y agregar otros agentes orales ahorradores de insulina ⁽⁵⁴⁾.

La terapia con insulina debe comenzar con insulina basal a dosis de 0.1 – 0.2 UI/Kg/día o 10 UI/día y titular 10 – 15% o 2 – 4 UI cada 3 días ⁽³⁾, teniendo como meta una glucemia en ayunas entre 80 – 130 mg/dL⁽³⁾. En caso de que no se logre la meta o si se identifica un patrón de hiperglucemia postprandial (glucometría > 180 mg/dL 2 horas luego de la ingesta), se debe instaurar un esquema basal plus en el cual se agrega un bolo de insulina de acción rápida con la comida principal, a dosis de 4 UI o 0.1 UI/kg ⁽³⁾. Si a pesar de esto no se logran metas, se debe implementar un esquema basal bolo en el cual se agregan 2 o más bolos de insulina de acción rápida a la misma dosis de lo anteriormente mencionado o según conteo de carbohidratos en caso de que el paciente esté entrenado para esto. Se debe titular la dosis hasta lograr meta de glucemia 2 horas postprandial < 180 mg/dL ⁽³⁾. En la [Tabla 5](#) se describen las insulinas disponibles en Colombia.

Otra opción de terapia inyectable es la combinación de insulina basal más AR-GLP1 en un mismo dispositivo; esta terapia tiene la ventaja de sólo requerir la glucometría en ayunas para realizar el proceso de titulación y su administración es sólo una vez al día, en comparación con el esquema basal/plus o basal/bolo que requerirá más glucometrías y más administraciones de insulina por vía subcutánea ⁽⁵⁶⁾.

Tabla 5. Insulinas disponibles en Colombia ⁽⁵⁵⁾.

Tipo	Acción		Presentación	Inicio (h)	Pico (h)	Duración (h)
Humana	Rápida	Regular	U-100	0.5-1	2-4	6-8
	Intermedia	NPH	U-100	1-3	6-8	12-16
Análogo	Ultrarrápida	Glulisina	U-100	0.25	~1	3-4
		Lispro	U-100			
	Larga	Aspart	U-100	1	NA	29
		Glargina	U-100		3-9	6-24
		Detemir	U-100		9	~25
Ultralarga	Degludec	U-100	1	12-16	32-34	
	Glargina	U-300	1			

En Colombia se tienen disponibles 2 presentaciones de combinación de insulina basal + AR-GLP1. IDegLira (Xultophy Degludec/Liraglutide) se inicia a dosis de 10 UI (que contiene 0.36 mg de liraglutide) en pacientes de novo y a dosis de 16 UI (que contiene 0.576 mg de liraglutide) en pacientes que estuvieran en tratamiento con insulina o AR-GLP1 ⁽⁵⁷⁾. iGlarLixi (Soliqua Glargina U100/Lixisenatide) se inicia a dosis de 15 UI (que contiene 5 mcg de lixisenatide) en los pacientes de novo, usuarios de AR-GLP1 o que se encontraran con insulina basal < 30 UI/día y a dosis de 30 UI/día (que contiene 10 mcg de lixisenatide) en los pacientes con insulina basal entre 30 - 60 UI/día ⁽⁵⁸⁾. La titulación se hace similar a la planteada con la insulina basal.

Conclusión

Es menester del clínico realizar el abordaje terapéutico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de forma individualizada, centrado en el riesgo cardiovascular, comorbilidades asociadas, riesgo de hipoglucemia, costos de la intervención brindada y preferencias del paciente.

Bibliografía

1. IDF Diabetes Atlas 10th Edition 2021. [Internet]. Consultado el 16/03/2022. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
2. Cuenta de alto costo. Colombia. [Internet]. Consultado el 15/12/2021. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/download/situacion-de-la-enfermedad-renal-cronica-la-hipertension-arterial-y-diabetes-mellitus-en-colombia-2019/>

3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022 Jan; 45 (Supplement 1): S125-S143. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S125/138908/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment
4. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–2222. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60484-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60484-9/fulltext)
5. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, Goldberg IJ, Berger JS. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 15;70 (7): 883-893. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2017.07.001>
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2020) 41, 255-323. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890?login=true>
7. Castillo GA, Aroca G, Buelvas K, Buitrago AF, Carbllo V, Cárdenas JM, et al. Recomendaciones para el manejo del riesgo cardiorenal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27 (S3): 3-22. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-recomendaciones-el-manejo-del-riesgo-S0120563320301078>
8. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM - 2020 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract.* 2020 Jan;26 (1): 107-139. Disponible en: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(20\)35066-7/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)35066-7/fulltext)
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019 Jan 5;393 (10166): 31-39. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32590-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32590-X/fulltext)

10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1611925>
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389>
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann J, Nauck M, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1603827>
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607141>
14. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1612917>
15. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–30. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31149-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31149-3/fulltext)
16. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901118>
17. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7; 358 (6): 580-91. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0706245>
18. 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: 854–865. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)07037-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)07037-8/fulltext)

19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki, Hantel S, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1504720>
20. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–29. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32261-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32261-X/fulltext)
21. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, *et al.*; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3; 369 (14): 1327-35. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1305889>
22. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, *et al.*; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3; 369 (14): 1317-26. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1307684>
23. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, *et al.*; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16; 373 (3): 232-42. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1501352>
24. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, *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 Jan 1; 321 (1): 69-79. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2714646>
25. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, Pfarr E, Keller A, Mattheus M, Baanstra D, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, Marx N; CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Sep 24; 322 (12): 1155-1166. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2751398>

26. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8; 383 (15): 1425-1435. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2004967>
27. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Dec 3; 373 (23): 2247-57. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1509225>
28. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28; 377 (13): 1228-1239. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1612917>
29. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 May; 20 (5):853-872. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.1170>
30. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303>
31. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190>
32. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, Li XL, Chen F, Huang JA, et al. Cardiovascular Safety, Long-Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jan 20;7 (2): e007165. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007165?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
33. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-61. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038>

34. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf
35. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28; 375 (4): 323-34. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1515920>
36. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13; 380 (24): 2295-2306. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1811744>
37. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8; 383 (15): 1436-1446. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>
38. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14; 384 (2): 129-139. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2030186>
39. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Oct; 7 (10): 776-785. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(19\)30249-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(19)30249-9/fulltext)
40. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011 Jul; 80 (1): 17-28.
41. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3; 383 (23): 2219-2229. Disponible en: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)54924-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)54924-7/fulltext)
42. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:2252-2263. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110956>

43. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014 Sep; 20 (9): 977-89. Disponible en: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(20\)42241-4/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)42241-4/fulltext)
44. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract.* 2016 Jul; 22 (7): 842-84. Disponible en: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(20\)39214-4/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)39214-4/fulltext)
45. Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ, Vamos EP, Cross AJ, Ezzati M, et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Mar; 9 (3): 165-173. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30431-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30431-9/fulltext)
46. Wilcox T, De Block C, Schwartzbard AZ, Newman JD. Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 28; 75 (16): 1956-1974. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720344648?via%3Dihub>
47. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Nov; 7 (11): 834-844. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(19\)30311-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(19)30311-0/fulltext)
48. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Vang Skjøth T, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Aug 18; 314 (7): 687-99. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2428956>
49. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Mar 13; 397 (10278): 971-984. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00213-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00213-0/fulltext)

50. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez-Manghi FC, Fernández-Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5; 385 (6): 503-515. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107519>
51. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022 Jan; 45 (Supplement 1): S83-S96. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S83/138927/6-Glycemic-Targets-Standards-of-Medical-Care-in
52. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41 (12): 2669–2701. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/41/12/2669/36544/Management-of-Hyperglycemia-in-Type-2-Diabetes>
53. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Apr; 19 (4): 473-481. Disponible en: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dom.12854>
54. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Staten M, et al.; GRADE Study Research Group. Rationale and design of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). *Diabetes Care* 2013; 36: 2254–2261. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/36/8/2254/32984/Rationale-and-Design-of-the-Glycemia-Reduction>
55. Saldarriaga Betancur S. Enfoque terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos. Más allá de una meta glucémica. *Medicina UPB* 2018, 37 (1), 36-46. Disponible en: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/918>
56. Wysham CH, Campos C, Kruger D. Safety and Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) and Insulin Glargine U100/Lixisenatide (iGlarLixi), Two Novel Co-Formulations of a Basal Insulin and a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, in Patients With Diabetes Not Adequately Controlled on Oral Antidiabetic Medications. *Clin Diabetes.* 2018 Apr; 36 (2): 149-159.

57. Vedtofte L, Knop FK, Vilsboll T. Efficacy and safety of fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16 (3): 387-396. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2017.1288715?journalCode=ieds20>
58. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, et al; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016 Nov; 39 (11): 1972-1980. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/39/11/1972/37319/Efficacy-and-Safety-of-LixiLan-a-Titratable-Fixed>