



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Manejo de perfiles de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la práctica clínica de la atención primaria en España: Programa CONTROVERTI2



J.C. Obaya Rebollar^{a,*}, S. Miravet Jiménez^b, I. Aranbarri Osoro^c,
F.C. Carramiñana Barrera^d, F.J. García Soidán^e y A.M. Cebrián Cuenca^f

^a Centro de Salud La Chopera, Alcobendas, Madrid, España

^b Centro de Atención Primaria Martorell, Martorell, Barcelona, España

^c Centro de Salud Arrasate, Arrasate, Gipuzkoa, España

^d Centro de Salud San Roque, Badajoz, España

^e Centro de Salud O Porriño, O Porriño, Pontevedra, España

^f Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo, Cartagena, Murcia, España

Recibido el 27 de abril de 2021; aceptado el 26 de julio de 2021

Disponible en Internet el 25 de agosto de 2021

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Atención primaria;
Inhibidores del SGLT2;
Insuficiencia cardíaca;
Prevención cardiovascular

Resumen

Objetivo: Identificar controversias existentes en el manejo habitual de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y contrastarlas con la última evidencia científica y guías clínicas, con el fin de optimizar y homogeneizar el tratamiento de los pacientes con DM2 en la atención primaria (AP) en España.

Material y métodos: 240 médicos de familia respondieron a un cuestionario online sobre el manejo de 6 perfiles de pacientes con DM2 de complejidad creciente.

Resultados: Los factores clínicos más influyentes en la elección del tratamiento antihiper glucémico son una HbA1c > 10% y la presencia de enfermedad cardiovascular (ECV), aunque en el paciente evolucionado cobran más relevancia la tasa de filtrado glomerular estimada y el riesgo de hipoglucemia. En el paciente recién diagnosticado con HbA1c > 9% se sigue iniciando el tratamiento con monoterapia (24%). En el paciente no controlado con metformina suelen añadirse inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4, 54%) seguido de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2, 39%). Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) se asocian principalmente al paciente con DM2 obeso. En el paciente no controlado con metformina + sulfonilurea (SU) se prefiere sustituir la SU a añadir un tercer agente antihiper glucémico al tratamiento (77% vs. 23%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juancarlosobaya@yahoo.es (J.C. Obaya Rebollar).

Conclusiones: Todavía persiste en AP un enfoque del tratamiento de la DM2 centrado en la reducción de la HbA1c y en la seguridad de los tratamientos. Por ello, los iDPP4 son fármacos ampliamente utilizados. Los iSGLT2 se reservan habitualmente para pacientes con DM2 y ECV y los arGLP1 para pacientes con DM2 obesos, siendo su uso muy limitado.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Primary care;
SGLT2 inhibitors;
Heart failure;
Cardiovascular prevention

Management of patient profiles with type 2 diabetes mellitus in Primary Care in Spain: CONTROVERTI2 Program

Abstract

Aim: To identify existing controversies in the routine management of patients with T2D and to contrast them with the latest scientific evidence and clinical guidelines, in order to help optimize and homogenize the treatment of patients with T2D in Primary Care (PC) in Spain.

Material and methods: 240 family doctors responded to an online questionnaire about the management of 6 patient profiles with T2D of increasing complexity.

Results: The main drivers for the antihyperglycemic treatment choice are an HbA1c > 10% and the presence of cardiovascular disease (CVD), although in evolved patients, the estimated glomerular filtration rate and the risk of hypoglycemia become more relevant. In newly diagnosed patients with an HbA1c > 9%, treatment is still initiated with monotherapy (24%). In patients not controlled with metformin, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4-I, 54%) or sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2-I, 39%) are usually added. On the other hand, type 1 glucagon-like peptide receptor agonists (GLP1-RA) are mainly associated with obese patients with T2D. In patients not controlled with metformin + sulfonylurea (SU), SU replacement is preferred to adding a third antihyperglycemic agent to background therapy (77% vs. 23%).

Conclusions: T2D treatment in PC is still focused on HbA1c reduction and treatment safety. Thus, DPP4-I are widely used. SGLT2-I are usually preferred for patients with T2D and CVD and GLP1-RA for patients with T2D and obesity, although their use in PC is low.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas con mayor impacto para el individuo, los sistemas sanitarios y la sociedad. En España, su incidencia es de 11,6 casos/1.000 personas-año (IC 95%: 11,1-12,1), lo que se traduce en 386.000 nuevos casos anuales de diabetes en la población adulta cada año¹.

El impacto de la DM2 se ha traducido en los últimos años en un aumento considerable del número de estudios publicados al respecto. Solamente sobre la seguridad cardiovascular (CV) de los tratamientos antihiper glucemiantes, un factor que se ha revelado decisivo en la elección del tratamiento para la DM2², se han publicado varios metaanálisis que incluyen decenas de estudios^{3,4}. La asimilación de esta gran cantidad de información y su aplicación en la práctica clínica representa un reto para los médicos de familia (MF), que manejan un gran volumen de pacientes, tanto con patología crónica como aguda. La sobrecarga de información (infoxicación) puede saturar la capacidad de los profesionales para filtrar y analizar una gran magnitud de datos,

dificultando su acceso a la información de mayor calidad y/o relevancia⁵.

Por otro lado, los MF son considerados como expertos en la atención global con una visión holística, ya que utilizan su experiencia generalista para desarrollar planes de tratamiento que abordan todas las necesidades y objetivos de salud de sus pacientes. De hecho, se ha sugerido que este enfoque generalista basado en la evidencia es la mejor aproximación para enfrentar desafíos como la multimorbilidad o el tratamiento aislado de cada enfermedad⁶.

Teniendo en cuenta este escenario, se diseñó un programa de actualización científica sobre el manejo de diferentes perfiles de pacientes con DM2 en la práctica clínica habitual de los MF en España (programa CONTROVERTI2). El objetivo principal fue detectar las controversias existentes en el manejo habitual de los pacientes con DM2 con el objetivo de discutir las a la luz de la evidencia científica y de las recomendaciones de las últimas guías a fin de optimizar y homogeneizar el tratamiento de los pacientes con DM2 en la atención primaria (AP) en nuestro país.

Material y métodos

Diseño del estudio

El programa se estructuró en dos fases. En la primera se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo de la práctica clínica de la DM2 en AP en España. Para ello, un comité científico compuesto por seis miembros elaboró un cuestionario *online* con 21 preguntas (tabla S1) sobre los principales factores que condicionan la elección del tratamiento en los pacientes con DM2. Se seleccionaron 6 perfiles de pacientes habituales en las consultas de AP: 1) paciente recién diagnosticado con HbA1c >9%; paciente no controlado con 2) metformina; 3) metformina + inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4); 4) metformina + sulfonilurea (SU); 5) metformina + SU + iDPP4; 6) metformina + insulina basal bien titulada, y, para cada uno de ellos, se definieron 14 variables clínicas que podrían condicionar la elección del tratamiento: HbA1c (<8%; 8-10%; >10%), obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²), enfermedad cardiovascular (ECV), insuficiencia cardiaca (IC), tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe; <60; <45; <30 ml/min/1,73 m²), albuminuria, fragilidad, edad ≥ 75 años, comorbilidades graves (EPOC, cáncer, depresión o enfermedad mental), esteatosis hepática no alcohólica, síntomas de hiperglucemia y/o cetosis, riesgo de hipoglucemia, tiempo de evolución ≥ 10 años y apoyo social/familiar.

El cuestionario se remitió a un panel de 240 MF que, de manera anónima, reportaron su práctica clínica habitual. En base a los resultados obtenidos, el comité científico identificó varias controversias (prácticas heterogéneas o divergentes con respecto a las guías) para las que aportó bibliografía de apoyo.

En la segunda fase, que constó de 14 reuniones locales por toda España con los mismos MF, se discutieron los resultados del cuestionario y se revisaron las controversias con la evidencia científica relacionada más relevante recopilando las conclusiones de cada una de las sesiones.

Participantes

Se invitó a participar al programa a un panel de 240 MF (1% del colectivo en España) con experiencia contrastada en el manejo de la DM2 (> 10 años de experiencia y con un cupo > 100 pacientes con DM2) y una amplia representación de la geografía española.

Cuestionario

El cuestionario se programó en la plataforma SurveyMonkey y las respuestas individuales se recopilaron utilizando la misma herramienta. En la mayoría de las preguntas el formato de respuesta fue la opción múltiple, permitiendo una única respuesta por pregunta. En el caso de las preguntas referentes a la relevancia de los factores condicionantes del tratamiento para cada uno de los perfiles de paciente, el formato de respuesta fue una matriz de menús desplegables en la que, para cada posición de relevancia (primera, segunda, tercera, etc.), debían seleccionarse los factores más influyentes.

Análisis estadístico

Se analizaron conjuntamente las respuestas de los 240 MF, calculando la media y la desviación estándar para cada una de las preguntas del cuestionario. En las preguntas referentes a la relevancia de los factores condicionantes del tratamiento, los factores más votados para cada posición de relevancia se analizaron de forma independiente.

Resultados

Las características del panel de 240 MF se resumen en la tabla 1. La edad media fue de 52,5 años, el 57% fueron varones y el 20% pertenecían a algún grupo de trabajo de diabetes en una sociedad científica.

En general, los factores clínicos que más condicionan el tratamiento de la DM2 en la práctica clínica de los MF son una HbA1c > 10% y la presencia de ECV. En el primer caso, habitualmente se instaura una pauta de tratamiento que incluya insulina, y en el segundo, que incluya un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Otros factores clínicos determinantes son la obesidad, en cuyo caso se opta por el uso de un iSGLT2 o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1), y el riesgo de hipoglucemias, en cuyo caso se prefiere el uso de un iDPP4 o un iSGLT2.

Por perfil de paciente con DM2, las prácticas mayoritarias reportadas fueron:

- 1) *Recién diagnosticado con HbA1c >9%* (tabla 2): se inicia tratamiento con doble terapia (76%), bien con metformina + iDPP4 (51%), o bien con metformina + iSGLT2 (36%).
- 2) *No controlado con metformina* (tabla 3): se añade un iDPP4 (54%) o un iSGLT2 (39%) al tratamiento.
- 3) *No controlado con metformina + iDPP4* (tabla 4): se añade un iSGLT2 al tratamiento (80%).
- 4) *No controlado con metformina + SU* (tabla 5): la sustitución de la SU (77%), ya sea por un iDPP4 (52%) o por un iSGLT2 (43%), es más frecuente que la adición de un tercer agente antihiper-glucemiante al tratamiento.
- 5) *No controlado con metformina + SU + iDPP4* (tabla 6): ante una HbA1c > 10% se añade insulina basal al tratamiento, retirándose la SU (64%); ante la presencia de ECV o riesgo de hipoglucemia se sustituye la SU por iSGLT2 (73%).
- 6) *No controlado con metformina insulina basal bien titulada* (tabla 6): ante una HbA1c > 10% se opta por pauta basal-plus/basal-bolo (32,5%) o se añade un iSGLT2 (21%) o un arGLP1 (si el paciente es obeso; 22%); si existe ECV, se añade un iSGLT2 (83%); si IMC ≥ 30 kg/m² se añade un arGLP1 (58%) o un iSGLT2 (37%); si la TFGe < 30 ml/min/1,73 m² se retira metformina y se añade insulina en pauta basal-plus/basal-bolo (36%) o un iDPP4 (25%); ante riesgo de hipoglucemia se añade un iSGLT2 (31%) o un iDPP4 (30%).

El análisis de los resultados del cuestionario reveló 12 controversias en el manejo de los diferentes perfiles de pacientes con DM2 (Tabla S2), a excepción del perfil 3 (no controlado con toma de metformina + iDPP4), en el que

Tabla 1 Características sociodemográficas de los MF encuestados

	n = 240
Sexo	
Hombre	137 (57)
Mujer	103 (43)
Edad, años	52,5 ± 9
Años experiencia tratamiento DM2	
< 10	1 (0,004)
10-20	72 (30)
> 20	167 (70)
Pertenencia grupo de trabajo de sociedades científicas^a	
Ninguno	80%
SEMERGEN	8%
SEMG	4%
SEMFYC	9%
SED	2%
Distribución geográfica por comunidades autónomas	
Andalucía	36 (15)
Comunidad Valenciana	31 (13)
Comunidad de Madrid	21 (9)
Castilla-La Mancha	21 (9)
Galicia	21 (9)
Cataluña	20 (8)
Canarias	20 (8)
Aragón	19 (8)
País Vasco	14 (6)
Asturias	12 (5)
Cantabria	8 (3)
Murcia	8 (3)
Navarra	6 (3)
Extremadura	3 (1)

^a Otros grupos de trabajo mencionados: ASCARICA (Asociación Canaria para la Prevención del Riesgo Cardiovascular), redGDPS (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud), OSATZEN (Sociedad Vasca de Medicina Familiar y Comunitaria), SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencia y Emergencias), OAT (Observatorio Adherencia al Tratamiento), ESH (Sociedad Europea de HTA), SEMI (Sociedad Española de Medicina Interna).

no se detectó ninguna controversia relevante. Las controversias identificadas se discutieron en las reuniones locales junto con la evidencia científica relacionada disponible. Las conclusiones más relevantes se presentan a continuación.

Discusión

Perfil 1. Paciente con DM2 recién diagnosticado con HbA1c > 9%

Los algoritmos para la combinación de fármacos no insulínicos del Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) recomiendan la combinación temprana de metformina con otro agente antihiper glucemiante cuando la HbA1c es > 9%^{7,8}, mientras que el algoritmo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) recomienda la terapia combinada cuando la HbA1c es > 7,5%⁹. Por otro lado, el consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) es menos específico y recomienda el tratamiento temprano

con metformina en biterapia con otro fármaco si la HbA1c está 1,5 puntos por encima del objetivo del paciente¹⁰. En este sentido, el reciente estudio VERIFY (*Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of type 2 diabetes*) demostró que una intervención temprana con doble terapia (metformina + iDPP4) en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico se asocia con una mayor durabilidad del control glucémico que con monoterapia con metformina¹⁰. Estos resultados obtenidos con vildagliptina no se han generalizado a otros agentes orales, pero sugieren que un tratamiento temprano más intensivo tiene algunos beneficios y debe considerarse a través de un proceso de toma de decisiones compartido con los pacientes, según corresponda¹⁰.

A pesar de las recomendaciones y la evidencia descrita, hasta el 24% de los MF que respondieron al cuestionario de práctica clínica inician el tratamiento de estos pacientes con monoterapia, mayoritariamente con metformina (89%, tabla 2).

Un posible motivo para esta divergencia es la inercia terapéutica existente en la práctica clínica de escalar

Tabla 2 Respuestas al cuestionario respecto a los pacientes con DM2 recién diagnosticada y HbA1c > 9%

Perfil 1. Paciente con DM2 recién diagnosticada y HbA1c >9%	
1. En general, en su práctica clínica habitual, ¿inicia doble terapia además de recomendar dieta y ejercicio?	n = 240
Sí	183 (76)
No	57 (24)
2. Si no inicia doble terapia, ¿por qué tratamiento opta habitualmente?	n = 57
Metformina	51 (89)
Insulina	5 (9)
Otro	1 (2)
3. Si inicia doble terapia, ¿por qué combinación opta habitualmente?	n = 183
Metformina + iDPP4	94 (51)
Metformina + iSGLT2	66 (36)
Metformina + Insulina	10 (6)
Metformina + SU	7 (4)
Metformina + arGLP1	2 (1)
Otro	4 (2)
4. Seleccione por orden los 5 factores clínicos que considera más relevantes para modificar la actitud terapéutica que ha reportado en la pregunta previa ^a	n = 183
1.º Síntomas hiperglucemia y/o cetosis	70 (36)
2.º Presencia de ECV	40 (22)
3.º Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	31 (17)
4.º Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	25 (14)
5.º Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	35 (20)
5. ¿Qué tratamiento instauraría en cada caso? ^b	
Síntomas hiperglucemia y/o cetosis	n = 112
Metformina + insulina	92 (82)
Metformina + iDPP4	12 (11)
Presencia ECV	n = 143
Metformina + iSGLT2	126 (88)
Metformina + arGLP1	7 (5)
Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	n = 123
Metformina + arGLP1	61 (50)
Metformina + iSGLT2	56 (46)

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

Datos expresados como n (%).

^a Solo los 183 médicos que inician doble terapia responden a la pregunta 4. Para cada orden solo está representado en la tabla el factor más votado y está expresado en porcentaje respecto a todos los votos otorgados para dicho orden por los 183 médicos; por ejemplo, «Síntomas hiperglucemia y/o cetosis» es el factor más votado con un porcentaje del 36% de entre todos los factores votados como primer factor clínico. Algunos médicos votaron más de un factor como primero, por lo que la n para 1.º es mayor de 183.

^b Los tratamientos para cada factor clínico están representados como el porcentaje de médicos de entre los que han elegido ese factor clínico en cualquiera de las posiciones (1.º-5.º) en la pregunta anterior. Solo los tratamientos más frecuentes para cada factor clínico están representados en la tabla.

progresivamente los tratamientos. No en vano la inercia terapéutica se ha relacionado con la no consecución de objetivos de control en los pacientes con DM2¹¹. Además, las medidas administrativas de contención del gasto sanitario en algunas comunidades autónomas promueven el uso de metformina en monoterapia. Otra argumentación es que los pacientes con DM2 de diagnóstico reciente serían más sensibles a las recomendaciones sobre el estilo de vida, por lo que podrían mantenerse unos meses en monoterapia a la espera de su evolución. No obstante, teniendo en cuenta que la monoterapia con metformina permite una reducción de la HbA1c del 1,1% y los cambios en el estilo de vida del 0,4%^{12,13}, la combinación de ambas podría no ser suficiente para alcanzar los objetivos de control. Por otro lado, está

comúnmente aceptado iniciar una monoterapia con insulina en pacientes que presenten una glucemia basal en ayunas >300 mg/dL, una HbA1c > 10% o que presenten síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia) o de catabolismo (pérdida de peso)¹⁴.

La doble terapia también presenta algunas desventajas, como una titulación más compleja, si bien en el mercado existen muchas combinaciones de metformina con otros antihiperoglucemiantes en un único comprimido.

Ante la presencia de ECV en este perfil de paciente, el 88% de los MF del panel inician una pauta de tratamiento que incluya un iSGLT2, y solo el 5% optan por una pauta que incluya un arGLP1 (tabla 2), evidenciándose el bajo uso de estos últimos en la práctica clínica de AP, a pesar de las

Tabla 3 Respuestas al cuestionario respecto al paciente con DM2 no controlado con toma de metformina

Perfil 2. Paciente con DM2 no controlado con toma de metformina	
6. En general, en su práctica clínica habitual, además de insistir en los cambios de estilo de vida y valorar el cumplimiento terapéutico, ¿qué agente añadiría al tratamiento en primera instancia?	n = 240
iDPP4	129 (54)
iSGLT2	94 (39)
SU	13 (5)
arGLP1	0
Pioglitazona	0
Repaglinida	0
Insulina	0
7. Seleccione por orden los 5 factores clínicos que considera más relevantes para modificar la actitud terapéutica habitual que ha reportado en la pregunta previa ^a	n = 240
1.º HbA1c >10%	76 (30)
2.º Presencia de ECV	39 (16)
3.º Presencia de ECV	37 (15)
4.º Peso (IMC, kg/m ²) ≥30	38 (16)
5.º Riesgo de hipoglucemia	41 (18)
8. ¿Qué tratamiento añadiría a metformina en cada caso? ^b	
HbA1c >10%	n = 167
Insulina	122 (73)
iSGLT2	24 (14)
Presencia de ECV	n = 155
iSGLT2	136 (88)
iDPP4	11 (6)
Peso (IMC, kg/m ²) ≥30	n = 139
arGLP1	72 (52)
iSGLT2	61 (44)
Riesgo de hipoglucemia	n = 113
iDPP4	77 (68%)
iSGLT2	29 (26%)

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

Datos expresados como n (%).

^a Para cada orden solo está representado en la tabla el factor más votado y está expresado en porcentaje respecto a todos los votos otorgados para dicho orden por los 240 médicos; por ejemplo, «HbA1c > 10%» es el factor más votado con un porcentaje del 30% de entre todos los factores votados como primer factor clínico. Algunos médicos votaron más de un factor como primero, por lo que la n para 1.º es mayor de 240.

^b Los tratamientos para cada factor clínico están representados como el porcentaje de médicos de entre los que han elegido ese factor clínico en cualquiera de las posiciones (1.º-5.º) en la pregunta anterior. Solo los tratamientos más frecuentes para cada factor clínico están representados en la tabla.

recomendaciones existentes en las guías y algoritmos^{7,15,16}. Esto puede deberse a varias razones, entre las que se incluyen la vía de administración subcutánea, los posibles efectos secundarios y la inercia terapéutica a favor de los iSGLT2. Además, los arGLP1 están sometidos a visado de inspección y su financiación en España está sujeta a un IMC >30 kg/m², por lo que en ciertas comunidades autónomas hay restricciones administrativas para su prescripción.

Perfil 2. Paciente con DM2 no controlado con toma de metformina

En pacientes con DM2 no controlados con toma de metformina y enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ECVA) o riesgo cardiovascular (RCV) elevado, el algoritmo de la ADA y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)

recomienda añadir al tratamiento un arGLP1 o un iSGLT2 con beneficio demostrado en ECV, independientemente del valor basal de la HbA1c del paciente o del objetivo terapéutico establecido¹⁵. En esta línea, el algoritmo de tratamiento de la redGDPS recomienda añadir a metformina un iSGLT2 y/o un arGLP1 con evidencia en reducción de eventos, priorizando el iSGLT2 debido a su administración oral y menor coste, aunque contempla la posibilidad de intercambiarlo según la tolerancia o de usarlos en combinación, si bien no se dispone de suficientes evidencias que lo avalen⁸.

En línea con estas recomendaciones, el uso de iSGLT2 en pacientes con ECV establecida es mayoritario entre los MF del panel (88%, [tabla 3](#)), probablemente por los beneficios demostrados en esta población de pacientes. En este sentido, los estudios de seguridad CV EMPA-REG (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2*

Tabla 4 Respuestas al cuestionario respecto al paciente con DM2 no controlado con toma de metformina e iDPP4

Perfil 3. Paciente con DM2 no controlado con toma de metformina + iDPP4	
9. En general, además de insistir en los cambios de estilo de vida y valorar el cumplimiento terapéutico, ¿qué agente añadiría al tratamiento en primera instancia?	n = 240
iSGLT2	192 (80)
Suspender iDPP4 y añadir arGLP1	18 (8)
Insulina	13 (5)
SU	9 (4)
Repaglinida	6 (3)
Pioglitazona	2 (1)
10. Seleccione por orden los 5 factores clínicos que considera más relevantes para modificar la actitud terapéutica que ha reportado en la pregunta previa ^a	n = 240
1° HbA1c > 10%	74 (29)
2° Presencia de ECV	46 (19)
3° Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	40 (17)
4° Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	37 (15)
5° Riesgo de hipoglucemia	31 (13)
11. ¿Qué tratamiento añadiría a metformina + iDPP4 en cada caso? ^b	
HbA1c > 10%	n = 162
Insulina	120 (74)
iSGLT2	30 (18)
Presencia de ECV	n = 149
iSGLT2	123 (82)
Suspender iDPP4 y añadir arGLP1	19 (13)
Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	n = 160
Suspender iDPP4 y añadir arGLP1	103 (64)
iSGLT2	54 (34)
Riesgo de hipoglucemia	n = 97
iSGLT2	75 (77)
Suspender iDPP4 y añadir arGLP1	14 (14)

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

Datos expresados como n (%).

^a Para cada orden solo está representado en la tabla el factor más votado y está expresado en porcentaje respecto a todos los votos otorgados para dicho orden por los 240 médicos; por ejemplo, «HbA1c > 10%» es el factor más votado con un porcentaje del 29% de entre todos los factores votados como primer factor clínico. Algunos médicos votaron más de un factor como primero, por lo que la n para 1.° es mayor de 240.

^b Los tratamientos para cada factor clínico están representados como el porcentaje de médicos de entre los que han elegido ese factor clínico en cualquiera de las posiciones (1.º-5.º) en la pregunta anterior. Solo los tratamientos más frecuentes para cada factor clínico están representados en la tabla.

Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose) con empagliflozina¹⁷ y CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) con canagliflozina¹⁸ incluyeron una mayoría de pacientes con ECV establecida (99, 65 y 100%, respectivamente). Por otra parte, el estudio DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) con dapagliflozina, en el que se incluyeron 17.160 pacientes¹⁹, es el primer estudio de seguridad CV con más pacientes con DM2 sin ECV establecida (59,4%; con factores de RCV) que con ella (40,6%), reflejando así el perfil de paciente más habitual en AP (menor tasa de complicaciones cardiovasculares graves con placebo: 24,2/1.000 años-paciente). Para la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), así como la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) en la última actualización de su algoritmo de tratamiento farmacológico de la DM2, proponen valorar la categoría de RCV en la que

se encuentran (muy alto, alto). Según esta clasificación, un paciente con DM2 sin daño de órgano diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía), pero con una duración de la enfermedad ≥ 10 años o con otro factor de riesgo adicional, se clasifica como de alto RCV^{14,16}. Teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes con DM2 que acuden a las consultas de AP presentan factores de riesgo asociados, pueden considerarse de RCV elevado, máxime teniendo en cuenta que en estos pacientes deberían descartarse entidades como la arteriopatía o la enfermedad renal crónica (ERC).

En los pacientes con DM2 y ERC, las guías de la ADA diferencian entre la existencia de enfermedad renal diabética y albuminuria, en cuyo caso recomiendan como primera opción añadir al tratamiento un iSGLT2 con evidencia primaria en la reducción de la progresión de la ERC, seguido de un iSGLT2 con evidencia en la reducción de la progresión de la ERC en los estudios de resultados CV¹⁰. Cuando

Tabla 5 Respuestas al cuestionario respecto al paciente con DM2 no controlado con toma de metformina y SU

Perfil 4. Paciente con DM2 no controlado con toma de metformina + SU	
12. En general, ante un paciente con DM2 no controlado con metformina + SU, ¿añade un tercer agente o sustituye la SU por otro fármaco?	n = 240
Sustituyo SU por otro fármaco	185 (77)
Añado un tercer agente	55 (23)
13. Si sustituye SU por otro fármaco, ¿cuál elige habitualmente?	n = 185
iDPP4	96 (52)
iSGLT2	80 (43)
arGLP1	4 (2)
Insulina	3 (2)
Pioglitazona	1 (1)
Repaglinida	1 (1)
14. Seleccione por orden los 3 factores clínicos que considera más relevantes para modificar la actitud terapéutica que ha reportado en la pregunta previa ^a	n = 185
1.º HbA1c > 10%	42 (22)
2.º Presencia de ECV	33 (18)
3.º Presencia de ECV	29 (16)
15. ¿Qué tratamiento instauraría en cada caso? ^b	
HbA1c > 10%	n = 73
Sustituir SU por insulina	50 (68)
Sustituir SU por iSGLT2	14 (19)
Presencia de ECV	n = 89
Sustituir SU por iSGLT2	79 (89)
Sustituir SU por arGLP1	5 (6)
16. Si añade un tercer agente, ¿cuál elige habitualmente?	n = 55
iDPP4	28 (51)
iSGLT2	21 (38)
arGLP1	4 (7)
Insulina	2 (4)
Pioglitazona	0
Repaglinida	0
17. Seleccione por orden los 3 factores clínicos que considera más relevantes para modificar la actitud terapéutica que ha reportado en la pregunta previa ^a	n = 55
1.º HbA1c > 10%	18 (30)
2.º Presencia de ECV	10 (19)
3.º HbA1c > 10%	7 (13)
3.º Presencia de ECV	7 (13)
3.º Fragilidad	7 (13)
3.º Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	7 (13)
18. ¿Qué tratamiento instauraría en cada caso? ^b	
HbA1c > 10%	n = 28
Insulina	23 (82)
iSGLT2	2 (7)
arGLP1	2 (7)
Presencia de ECV	n = 27
iSGLT2	24 (89)
arGLP1	3 (11)
Fragilidad	n = 13
iDPP4	13 (100)
Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	n = 18
iSGLT2	8 (44)
arGLP1	8 (44)

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

Datos expresados como n (%).

^a Para cada orden solo está representado en la tabla el factor más votado y está expresado en porcentaje respecto a todos los votos otorgados para dicho orden por los médicos (pregunta 14: los 185 médicos que sustituyen SU por otro fármaco y pregunta 17: los 55 médicos que añaden un tercer agente); por ejemplo, «HbA1c > 10%» es el factor más votado con un porcentaje del 22% de entre todos los factores votados como primer factor clínico en la pregunta 14. Algunos médicos votaron más de un factor como primero, por lo que la n para 1.º es mayor de 185 y de 55 para las preguntas 14 y 17, respectivamente.

^b Los tratamientos para cada factor clínico están representados como el porcentaje de médicos de entre los que han elegido ese factor clínico en cualquiera de las posiciones (1.º-3.º) en la pregunta anterior. Solo los tratamientos más frecuentes para cada factor clínico están representados en la tabla.

Tabla 6 Respuestas al cuestionario respecto al paciente con DM2 no controlado con toma de metformina, SU e iDPP4 y paciente con DM2 no controlado con toma de insulina e insulina basal bien titulada

Perfil 5. Paciente con DM2 no controlado con metformina + SU + iDPP4	
19. Seleccione por orden los 5 factores clínicos que considera más relevantes para la elección del tratamiento antidiabético ^a	n = 240
1° HbA1c > 10%	85 (34)
2° Presencia de ECV	47 (20)
3° Presencia de ECV	37 (16)
4° Riesgo de hipoglucemia	36 (15)
5° Riesgo de hipoglucemia	46 (19)
20. ¿Qué tratamiento instauraría en cada caso? ^b	
HbA1c > 10%	n = 158
Añadir insulina basal y retirar SU	101 (64)
Sustituir SU por iSGLT2	31 (20)
Presencia de ECV	n = 166
Sustituir SU por iSGLT2	122 (73)
Añadir iSGLT2	21 (13)
Riesgo de hipoglucemia	n = 154
Sustituir SU por iSGLT2	113 (73)
Añadir insulina basal y retirar SU	21 (14)
Perfil 6. Paciente con DM2 no controlado con metformina + insulina basal bien titulada	
21. Seleccione por orden los 5 factores clínicos que considera más relevantes para la elección del tratamiento antidiabético ^a	n = 240
1° HbA1c > 10%	82 (33)
2° Presencia de ECV	60 (25)
3° Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	38 (16)
4° TFGe (ml/min/1,73 m ²) < 30 (retirar siempre met)	33 (14)
5° Riesgo de hipoglucemia	44 (18)
22. ¿Qué tratamiento instauraría en cada caso? ^b	
HbA1c > 10%	n = 163
Añadir insulina en pauta basal-plus/basal-bolo	53 (32)
Añadir iSGLT2	42 (26)
Añadir arGLP1 si obeso	35 (21)
Presencia de ECV	n = 169
Añadir iSGLT2	140 (83)
Añadir arGLP1 si obeso	18 (11)
Peso (IMC, kg/m ²) ≥ 30	n = 150
Añadir arGLP1 si obeso	87 (58)
Añadir iSGLT2	56 (37)
TFGe (ml/min/1,73 m ²) < 30 (retirar siempre met)	
Añadir insulina en pauta basal-plus/basal-bolo	45 (36)
Añadir iDPP4	31 (25)
Riesgo de hipoglucemia	n = 129
Añadir iSGLT2	40 (31)
Añadir iDPP4	39 (30)

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

Datos expresados como n (%).

^a Para cada orden solo está representado en la tabla el factor más votado y está expresado en porcentaje respecto a todos los votos otorgados para dicho orden por los 240 médicos; por ejemplo, «HbA1c > 10%» es el factor más votado con un porcentaje del 34% de entre todos los factores votados como primer factor clínico. Algunos médicos votaron más de un factor como primero, por lo que la n para 1.º es mayor de 240.

^b Los tratamientos para cada factor clínico están representados como el porcentaje de médicos de entre los que han elegido ese factor clínico en cualquiera de las posiciones (1.º-5.º) en la pregunta anterior. Solo los tratamientos más frecuentes para cada factor clínico están representados en la tabla.

los iSGLT2 están contraindicados o no se toleran, se recomienda añadir un arGLP1 con beneficio CV demostrado. En los pacientes con DM2 y ERC, pero sin enfermedad renal diabética ni albuminuria, se recomienda igualmente añadir un iSGLT2 o un arGLP1 con beneficio CV demostrado, considerando su elevado riesgo CV¹⁰. Del mismo modo, en caso de ERC el algoritmo de la redGDPS recomienda la prescripción de un iSGLT2 o un arGLP1⁸. Estas recomendaciones podrían inicialmente generar confusión por las limitaciones a la prescripción de los glucosúricos en pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² debido a que el efecto antihiper glucemiante de los iSGLT2 requiere una función renal relativamente preservada. Sin embargo, sus efectos favorables sobre eventos CV y renales⁴ aparecen independientemente de su efecto antihiper glucemiante. Además, los efectos hemodinámicos renales de los iSGLT2 se traducen en un retardo en la progresión de la ERC⁸. Por todo ello, y tras los datos positivos del estudio CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*), recientemente se ha actualizado la ficha técnica de canagliflozina²⁰, pudiendo iniciarse en pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m² y continuarse, a una dosis de 100 mg/día, en pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m². En este último escenario, el algoritmo de la redGDPS recomienda suspender metformina e iniciar tratamiento con un iDPP4, o, si el paciente además es obeso, con un arGLP1 (diario: liraglutida; semanal: dulaglutida o semaglutida), pudiéndose añadir repaglinida o pioglitazona si la monoterapia resulta insuficiente⁸.

Mención aparte requiere el impacto de la IC en la DM2 y la importancia de su prevención, y es que, si bien en los últimos años se ha observado una mejoría de la mortalidad relacionada con la ECV grave y la aterosclerosis en los pacientes con DM2, no ha sido así con la IC o la arritmia²¹. En los pacientes con diabetes, la IC se desarrolla de forma temprana y se relaciona con un riesgo de hospitalización mayor que el de la población general, se asocie o no a otros factores de RCV²². No obstante, los estudios de seguridad CV con empagliflozina y canagliflozina han demostrado una reducción significativa de la tasa de hospitalización por IC (HIC) en pacientes con DM2 y ECV establecida^{17,18}. En el estudio DECLARE, que como hemos visto incluyó a una mayoría de pacientes sin evento CV previo, el uso de dapagliflozina también resultó en una tasa menor que placebo del objetivo compuesto de muerte CV e HIC (4,9% vs. 5,8%; *hazard ratio* [HR], 0,83; IC 95%: 0,73-0,95; p=0,005) debido a una menor tasa de HIC en el grupo de dapagliflozina, que fue similar tanto en el subgrupo de pacientes con ECV establecida como en el subgrupo con factores de RCV¹⁹. Este beneficio se observó también en pacientes con o sin antecedentes de infarto de miocardio²³, con o sin IC con fracción de eyección reducida²⁴ e independientemente de la TFGe¹⁹. Por su parte, los arGLP1 no han demostrado beneficio en la reducción de HIC en pacientes con DM2²⁵, mientras que los iDPP4 tienen un efecto neutro vs. placebo o SU tanto respecto a eventos CV mayores (MACE) como a HIC⁷. En línea con estas observaciones, las guías de la ESC recomiendan los iSGLT2 empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina para disminuir el riesgo de HIC y empagliflozina para disminuir también el riesgo de mortalidad en pacientes con ECV¹⁶. La última actualización de las guías de la ADA también recomienda en los pacientes con IC,

especialmente en aquellos con fracción de eyección reducida, la prescripción de un iSGLT2 con beneficio demostrado en esta población¹⁰.

En los pacientes con DM2 no controlados con metformina que no presenten ni tengan un riesgo elevado de ECV, IC o ERC, la elección del segundo agente antihiper glucemiante depende del condicionante clínico predominante: en caso de obesidad, la ADA/EASD recomienda, en línea con el algoritmo de la semFYC, optar por un iSGLT2 o un arGLP1 con beneficio demostrado^{7,15}; si existe riesgo de hipoglucemia, por un iDPP4, un iSGLT2, un arGLP1 o una tiazolidinediona; y si el coste es el factor limitante, por una SU o una tiazolidinediona¹⁵.

Como hemos revisado, las guías recomiendan la combinación de metformina con un iSGLT2 de primera intención en más situaciones clínicas de las que recomiendan su combinación con un iDPP4. Además, datos de un metaanálisis reciente indican que los iSGLT2 reducen significativamente la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas y el peso en comparación con los iDPP4²⁶, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia²⁷. No obstante, el uso de iDPP4 como segundo escalón terapéutico es mayoritario entre los MF del panel (54% vs 39%, *tabla 3*). Esto podría deberse a la inercia terapéutica a favor de los iDPP4²⁷, o a que la prescripción electrónica pueda favorecer que se tarde más en incorporar los cambios a los tratamientos²⁸. No obstante, en las reuniones del programa CONTROVERTI2 se constató que persiste en AP la percepción de que los iDPP4 son más seguros que los iSGLT2, probablemente porque configuran el tratamiento de elección en pacientes en los que el objetivo de control glucémico no es tan ambicioso, como es el caso de pacientes frágiles o ancianos, entendiéndose como paciente anciano el mayor de 75 años²⁷. No obstante, el tratamiento del paciente anciano requiere una valoración geriátrica integral, ya que, si presenta buen estado funcional y cognitivo, baja carga de comorbilidad y una buena expectativa de vida, los objetivos y las intervenciones terapéuticas pueden ser similares a las de los adultos con DM2¹⁴.

En general, el uso de SU entre los MF del panel es bajo (*tabla 3*), salvo en algunas comunidades autónomas donde desde la administración se penaliza la prescripción de fármacos más caros. La práctica clínica reportada por los MF sigue las recomendaciones establecidas en el algoritmo de la semFYC⁷, siendo gliclazida la SU de elección. En este sentido, gliclazida ha demostrado un buen control glucémico sin aumentar los eventos CV ni la tasa de hipoglucemias en comparación con las SU de primera generación⁸.

Perfil 4. Paciente no controlado con toma de metformina + SU

En línea con la tendencia general observada en la práctica clínica de un menor uso de las SU, principalmente por el riesgo asociado de hipoglucemias²⁷ y al hecho de que en los pacientes tratados con SU de forma prolongada la reserva pancreática se encuentra muy reducida, por lo que la adición de un tercer fármaco podría no tener apenas efecto, la mayoría de los MF del panel (77%, *tabla 5*) prefieren sustituirlas por un iDPP4 o un iSGLT2 a mantenerlas y añadir un tercer fármaco al tratamiento.

Esta sustitución se realiza, probablemente, como paso previo a iniciar una triple terapia (metformina + iDPP4 + iSGLT2), ya que en la analítica a los 3 meses del cambio único es probable que se observe un deterioro del control glucémico.

De los MF que inician triple terapia, la mitad lo hacen añadiendo un iDPP4 al tratamiento. Sin embargo, la elección del tercer fármaco varía en función de la presencia de otros factores clínicos, entre los que destacan: HbA1c > 10% (insulina, 88%), ECV establecida (iSGLT2, 89%) e IMC \geq 30 kg/m² (iSGLT2 o arGLP1, ambos 44%) (tabla 5).

Perfil 5. Paciente con DM2 no controlado con metformina + SU + iDPP4

Los factores clínicos más relevantes que los MF tienen en cuenta para la elección del tratamiento hipoglucémico en estos pacientes son: una HbA1c > 10%, la presencia de ECV y el riesgo de hipoglucemia, este último porque probablemente ya se considere el uso de insulina. El peso pierde relevancia a favor de los otros factores más prioritarios en un paciente tan evolucionado (tabla 6).

En general, el panel considera necesario individualizar el tratamiento a cada paciente y al momento en el que se encuentra, así como hacerle participe del mismo y consensuar con él los objetivos a lograr para conseguir adherencia al tratamiento. Así pues, al tratarse de instaurar triple terapia, otros factores que los MF tienen en cuenta son la sencillez del tratamiento (especialmente en pacientes polimedicados), el riesgo de hipoglucemias, la TFGe, las comorbilidades, la fragilidad, la obesidad y, en ocasiones, el coste.

De hecho, en pacientes con DM2 de entre 5-10 años de evolución es normal que sea necesario iniciar el tratamiento con inyectables¹⁵. En este caso, el algoritmo para la intensificación a tratamientos inyectables de la ADA/EASD recomienda, en pacientes mal controlados con doble o triple terapia oral, iniciar un arGLP1 antes que insulina. Esto se debe a que, a pesar de demostrar una eficacia similar en la reducción de HbA1c, los arGLP1 presentan un menor riesgo de hipoglucemia, ayudan a reducir el peso corporal, mejoran el perfil de RCV y la administración de alguno de ellos es semanal¹⁵. No obstante, como ya hemos comentado, la financiación de arGLP1 en España está sujeta a un IMC >30 kg/m², por lo que, en muchos casos, la insulina se establece como primera opción.

En general, la disponibilidad de otros fármacos hipoglucémicos ha comportado un retraso en el inicio de la insulinización y el uso de pautas insulínicas más complejas, optándose preferentemente por la combinación de insulina basal con un tratamiento oral.

Perfil 6. Paciente con DM2 no controlado con metformina + insulina basal bien titulada

Los factores clínicos más relevantes para la elección del tratamiento hipoglucémico en este paciente son: una HbA1c > 10%, la presencia de ECV, un IMC \geq 30 kg/m², una TFGe < 30 ml/min/1,73 m² y el riesgo de hipoglucemia (tabla 6).

En estos pacientes, evaluar la función renal es especialmente importante, entre otras cosas, por su relación con la aparición de complicaciones CV²⁹. También debe tenerse en cuenta a la hora de elegir el tratamiento hipoglucémico más apropiado, ya que, como se ha comentado anteriormente, la farmacoterapia disponible se reduce a medida que la TFGe disminuye⁷.

En el caso de pacientes con DM2 y obesidad, la mayoría de MF del panel (58%, tabla 6) prefieren añadir al tratamiento un arGLP1 antes que insulina basal-bolo, no solo por el efecto de pérdida de peso asociada y los beneficios CV demostrados por alguno de ellos³⁰, sino también por la complejidad que supone la pauta basal-bolo de insulina. Además, se ha documentado que la introducción de una segunda terapia inyectable al tratamiento con insulina suscita menor rechazo por parte del paciente³⁰.

Finalmente, el 37% de los MF prefiere añadir un iSGLT2 al tratamiento de estos pacientes dados sus efectos de protección CV y renal (tabla 6)^{18,19}.

Conclusiones

El programa CONTROVERTI2 ha permitido poner en evidencia las principales controversias entre la praxis clínica y las evidencias científicas recientes disponibles tras revisar las últimas guías clínicas y los nuevos estudios publicados relacionados con el manejo de diferentes perfiles de pacientes con DM2 en AP en España.

A pesar de las últimas evidencias científicas y recomendaciones de las distintas sociedades científicas, la inercia perpetúa un enfoque del tratamiento de la DM2 muy centrado en la reducción de la HbA1c y, especialmente, en la seguridad. Por este último motivo, así como por la elevada experiencia de uso, los iDPP4 siguen siendo fármacos muy utilizados en AP. En la práctica clínica, el uso de iSGLT2 se considera habitualmente en pacientes con ECV, si bien los datos disponibles avalan su eficacia en la reducción de la HIC^{19,23,24} y en la prevención del deterioro de la función renal en pacientes con DM2, tanto con ECV establecida como con factores de RCV¹⁹. Por su parte, los arGLP1 se asocian principalmente al paciente con DM2 obeso, aunque su uso en AP es bajo probablemente por motivos relacionados con su prescripción, la vía de administración y la existencia de alternativas terapéuticas.

Limitaciones del estudio

La principal limitación del programa es la no representación geográfica de tres comunidades autónomas en el panel de MF por razones logísticas en la selección de MF que cumplieran los criterios de inclusión predefinidos. No obstante, los criterios de inclusión acreditan que los MF participantes son expertos en el manejo de pacientes con DM2 y, por lo tanto, aportan homogeneidad al panel, por lo que no se estimó que esta limitación influyera de forma significativa en las conclusiones del estudio.

Por otro lado, la encuesta diseñada no permitió abarcar todas las realidades de la práctica clínica de la DM2 en AP, si bien se seleccionaron los perfiles de pacientes con DM2 que acuden con más frecuencia a los centros de salud, así

como las variables que más condicionan de la elección del tratamiento en la práctica clínica real.

Consideraciones éticas

Este artículo se basa en la práctica clínica reportada por médicos de familia y no contiene ningún estudio con participantes humanos o animales realizado por ninguno de los autores. Los cuestionarios enviados a los médicos de familia para reportar su práctica clínica habitual no necesitaron someterse a ninguna aprobación ética ya que no recopilamos datos de pacientes.

Financiación

Esteve Pharmaceuticals S.A. proporcionó el apoyo logístico, incluidos los cargos por procesamiento de artículos de revistas y los servicios de redacción médica.

Conflicto de intereses

J.C.O.R. ha realizado ponencias con Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Esteve, Lilly, Novo Nordisk, Mylan y Sanofi. S.M.J., I.A.O., F.C.C.B., F.J.G.S. y A.M.C.C. han recibido honorarios por la realización de reuniones de consultoría y sesiones de contenido científico patrocinadas por la mayoría de los laboratorios farmacéuticos relacionados con el tratamiento de la diabetes mellitus y declaran no tener ningún conflicto de intereses en la participación en este trabajo.

Agradecimientos

Los autores agradecen especialmente a los participantes a las reuniones locales del Programa CONTROVERTI2: Ageno Pulido, MP (Centro de Salud Schaman, Las Palmas), Aguilar Leñero, MJ (Centro de Salud La Jota, Zaragoza), Alarcón Escalonilla, AI (Centro de Salud Toledo III Santa María Benquerencia, Toledo), Alcalde Molina, MD (Centro de Salud Federico del Castillo, Jaén), Alcázar Manzanera, FL (Centro de Salud Barrio Peral, Cartagena Murcia), Almarcha Riquelme, MD (Centro de Salud Bonete, Albacete), Alonso Álvarez, MP (Centro de Salud de Toén, Orense), Alonso López, FA (Centro de Salud Dobra, Torrelavega), Altés Boronat, A (Centro de Atención Primaria Sants, Barcelona), Allue Callizo, D (Centro de Salud Asisa Avenida Tenor Fleta 48, Zaragoza), Andrés Mantecón, F (Consultorio Ruente, Cantabria), Ángel Maqueda, R (Centro de Salud Victoria, Málaga), Antahonero Salas, JA (Centro de Salud Consuegra, Toledo), Aragón Baliña, JR (Centro de Salud La Atalaya, Conil de la Frontera Cádiz), Arjona Pérez, JD (Centro de Salud Mutxamel, Alicante), Armas Padrón, AM (Centro de Salud La Cuesta, Santa Cruz de Tenerife), Asís Sánchez Gallego, F (Centro de Salud Pinillo Chico, Puerto de Santa María, Cádiz), Atienza Gaona, JJ (Centro de Salud Almanza, León), Atorrasagasti Urrestarazu, Y (Centro de Salud Astigarraga, Guipúzcoa), Avalos Benavides, D (Centro de Salud Arguineguin, Las Palmas), Azcárate Bang, MC (Centro de Salud Gladiolos, Santa Cruz de Tenerife), Bacariza Piñón, F (Centro de Salud López Mora, Vigo, Pontevedra), Baccante Rivas, JJ (Centro de Salud Triana, Las Palmas), Bartolomé Resano, FJ

(Centro de Salud Zizur, Navarra), Bartolomé Resano, R (Centro de Salud Rotxapea, Navarra), Bel Gausach, X (Centro de Salud de Cabanes, Castellón), Berdión Díaz, B (Centro de Salud Altea, Alicante), Bethencourt Bustillo, AM (Centro de Salud Vecindario-Consultorio Castillo del Romeral, Las Palmas), Blanco Perdigón, LM (Centro de Salud La Paz, Vizcaya), Blanco Rodríguez, R (Centro de Salud Lousame, Santiago de Compostela, A Coruña), Bosco Caro López, MJ (Centro de Salud de Mallén, Sevilla), Bravo Pereiro, A (Centro de Salud López Mora, Vigo, Pontevedra), Broto Civera, E (Centro de Salud Almozara, Zaragoza), Brotons García, JI (Centro de Salud Legazpi, Madrid), Burgos Remacha, I (Centro de Atención Primaria Gracia, Sabadell), Caballero Lainez, C (Centro de Atención Primaria Valles Oriental, Granollers), Cabezón Pérez, N (Centro de Salud Erandip, Vizcaya), Cabrera de la Fuente, F (Centro de Salud La Puebla del Río, Sevilla), Cabrera Iboleón, J (Centro de Salud Dúrcal, Granada), Cabrera Vélez, F (Centro de Salud Lora del Río, Sevilla), Campayo Ortega, C (Centro de Salud Zona 4, Albacete), Canals Amat, P (Centro de Atención Doctor Robert, Badalona), Cano Arjona, M (Centro de Salud Petrel I, Alicante), Carrillo Pujol, AL (Centro de Atención Primaria Marià Fortuny, Reus), Castellón Fantova, A (Centro de Salud Pirineos, Huesca), Celada Rodríguez, A (Centro de Salud Zona 6, Albacete), Cepello Navas, J (Centro de Salud Virgen de África, Sevilla), Cercos Aparici, M (Centro de Salud de Montserrat, Valencia), Cidra Gordillo, JL (Centro de Salud Villafranco de los Barros, Badajoz), Cucalón Arenal, JM (Centro de Salud Fuentes del Ebro, Pina de Ebro, Zaragoza), Curbelo Marrero, Y (Centro de Salud Playa de Arinaga, Las Palmas), Chamorro González-Ripoll, C (Centro de Salud de Palos de la Frontera, Huelva), Chaves Chaves, R (Centro de Salud Las Portadas de Dos Hermanas, Sevilla), de la Casa Sánchez, FJ (Centro de Salud Barrio del Pilar, Madrid), de la Figuera, E (Centro de Salud Delicias Sur, Zaragoza), de Maya Matallana, C (Consultorio Fenazar, Murcia), Delgado Pérez, EL (Centro de Salud Madre de Dios, Jerez de la Frontera, Cádiz), Delgado Vilarte, A (La Orden Centro de Salud, Huelva), Despuig Canals, J (Centro de Atención Primaria La Sagrera, Barcelona), Duran Gene, A (Centro de Atención Primaria Doctor Sarró Roset, Valls), Echemendia Cabadilla, Y (Centro de Atención Primaria Mas Font, Viladecans), Echevarría Villanueva, A (Centro de Salud Cabièces, Vizcaya), Enciso Ciriano, L (Centro de Salud Bombarda, Zaragoza), Escribano Pardo, D (Centro de Salud Oliver, Zaragoza), Escribano Serrano, J (Consultorio Estación de San Roque/Taraguilla, San Roque, Cádiz), Estupiñán Rivero, G (Centro de Salud Guigou, Tenerife), Expósito Coll, P (Centro de Salud San Fermín, Elche, Alicante), Falcón Espínola, LA (Centro de Salud Candelaria, Tenerife), Fernández Fernández, C (Centro de Salud La Lila, Oviedo), Fernández Fonfría, JR (Centro de Salud Dobra, Torrelavega), Fernández García, E (Centro de Salud Vallobín, Oviedo), Fernández Marquina, RM (Centro de Atención Primaria Sant Llätzer, Terrassa), Fernández Martínez, M (Centro de Salud Acequión, Torreveja, Alicante), Fernández Ruiz, JS (Centro de Salud Armilla, Granada), Ferrández Navarro, JA (Centro de Salud La Florida, Alicante), Fransí Galiana, L (Centro de Salud de Lérez, Pontevedra), Garcés Guallart, MC (Centro de Salud Dobra, Torrelavega), García Dávila, B (Centro de Salud San Juan de la Cruz, Madrid), García Haba, L (Centro de Salud Pedrofuentes, Toledo), García López, O (Centro de Salud Nambroca, Toledo), García Nadal,

I (Centro de Salud La Roda, Albacete), García Rodríguez, JJ (Centro de Salud Jinamar, Tenerife), García Ruiz, FJ (Centro de Salud Las Águilas I y II, Madrid), García Suarez, VI (Centro de Salud la Magdalena, Avilés), García-Serrano Jiménez, B (Centro de Salud Los Yébenes, Madrid), Gavara Palomar, VJ (Centro de Salud Barrio Peral, Cartagena, Murcia), González Vázquez, L (Centro de Salud Schaman, Las Palmas), Gómez Martínez, MD (Centro de Salud Zona 3, Albacete), Gomis Ferraz, J (Centro de Salud Juan Llorens, Valencia), González Carranza, SM (Centro de Salud Amaña-Torrekua, Guipúzcoa), Gorgues Comas, R (Centro de Salud de Aldaia, Valencia), Grande Saurina, J (Centro de Salud Fuensalida, Toledo), Gregori Romero, J (Centro de Salud Salvador Allende, Valencia), Gutiérrez Fernández, N (Servicio Madrileño de Salud, SERMAS, Madrid), Gutiérrez Trapiello, LA (Centro de Salud de Xátiva, Valencia), Guzmán García, J (Centro de Salud Vargas, Santander), Hedrera Peláez, A (Clínica Luanco, Gijón), Hernández Posada, R (Centro de Salud Villena, Alicante), Hernández Viñuela, I (Centro de Salud Palleter, Castellón), Huegun Benito, I (Centro de Salud de Ibarra, Guipúzcoa), Huidobro Dosal, C (Centro de salud Isabel II, Santander), Ibáñez Bernal, M (Centro de Atención Primaria Maragall, Barcelona), Ilinca Cotofana, R (La Orden Centro de Salud, Huelva), Insausti Garmendia, N (Centro de Salud La Cuesta, Santa Cruz de Tenerife), Isanta Pomar, C (Centro de Salud Miralbueno Garrapinillos, Zaragoza), Jordá Ballesta, M (Centro de Salud San Vicente I, Alicante), Justel Pérez, JP (Centro de Salud Dr. Castroviejo, Madrid), Lasa Garmendia, MM (Centro de Salud Amara Berri, Guipúzcoa), López Esteban, P (Clínica Santa Elena, Madrid), López García, C (Centro de Salud Pozuelo-Estación, Pozuelo de Alarcón), López García, S (Centro de Atención Primaria Josep Torner i Fors, Malgrat de Mar), López Gosp, D (Centro de Atención Primaria Anoia, Igualada), López Marín, M (Centro de Atención Primaria Montbaig, Viladecans), López Pérez, JM (Centro de Salud Concepción Arenal, Santiago de Compostela, A Coruña), López Plaza, A (Centro de Salud de Torreblanca, Sevilla), López Sánchez, I (Centro de Salud Zona 5, Albacete), Luis Ramírez, NM (Centro de Salud Dehesas, Santa Cruz de Tenerife), Llau Arcusa, L (Centro de Salud Palleter, Castellón), Llorca Riera, M (Centro de Salud Salvador Pau, Valencia), Macías Corbacho, A (Centro de Salud Obispo Paulo, Mérida), Malia Pérez, MA (Centro de Salud Carrús, Elche, Alicante), Manuel Pérez Sabala, D (Centro de Salud Cruce de Arinaga, Las Palmas), Marín Andrés, F (Centro de Salud Santa Isabel, Zaragoza), Martín de Diego, R (Centro de Salud La Guardia, Toledo), Martínez Cajé, L (Centro de Salud Intxaurren, Guipúzcoa), Martínez Carrasco, JL (Centro de Salud de Fuencarral, Madrid), Martínez Rodríguez, FJ (Centro de Salud Luarca, Luarca), Martínez Segura, P (Centro de Salud Aguadulce Norte, El Campillo del Moro, Almería), Martínez Torres, C (Centro de Salud Guillem de Castro, Valencia), Mata Bordonaba, MR (Atención Primaria de Zaragoza III, Ejea), Mateos Ortega, R (Centro de Salud de Cabra, Cabra, Córdoba), Melguizo Rodríguez, J (Consultorio Talará, Granada), Merino Muñoz, F (Centro de Salud Tudela Este, Navarra), Mesguer Gil, JM (Centro de Salud de Alginet, Valencia), Mihalache, CI (Clínica Centro Sur, Medicina General Ciempozuelos), Milián Álvarez, R (Centro de Salud Vecindario, Las Palmas), Montilla Álvaro, M (Centro de Salud Los Rosales, Huelva), Montiu Pemán, JA (Centro de Salud Miralbueno Garrapinillos, Zaragoza), Morales Guerra,

M (Centro de Atención Primaria Martí i Julià, Badalona), Navarro Aznarez, G (Centro de Salud Rebolera, Zaragoza), Navarro Hernández, C (Centro de Salud La Alcayna, Molina de Segura, Murcia), Nieto Rivas, JC (Consultorio de Palmones, Los Barrios, Cádiz), Ordoñez del Val, J (Centro de Salud Infiesto, Infiesto), Orquín Vera, A (Centro de Salud de Xátiva, Valencia), Palacios Claramunt, JA (Centro de Salud Zona 5, Albacete), Patavia Rodríguez, F (Centro de Salud Torrijos, Toledo), Patavia Rodríguez, J (Centro de Salud Santa Olalla, Toledo), Pérez Diéguez, YM (Centro de Salud Arguineguin, Las Palmas), Pérez García, R (Centro de Salud La Paz, Vizcaya), Pérez Gutiérrez, E (Centro de Salud María Jesús Hereza, Leganés), Pérez Unanua, MP (Centro de Salud Dr. Castroviejo, Madrid), Portela Corzo, P (Centro de Salud Fontenla Maristany, Ferrol, A Coruña), Prieto Cebreiro, J (Centro de Salud Carballo, Carballo, A Coruña), Prieto Etxebarria, M (Centro de Salud Erandio, Vizcaya), Prieto Muñoz, V (Centro de Salud Sotrandio, Sotrandio), Rabanal Básalo, A (Centro de Salud Cuzco, Fuenlabrada), Raga Casasús, JV (Centro de Salud Guillem de Castro, Valencia), Reboiras Baliña, R (Centro de Salud del Ventorrillo, Coruña Coruña), Rey Rañal, A (Centro de Salud San José, A Coruña Coruña), Rica Jelusich, J (Centro médico Julio Rica, Vigo, Pontevedra), Risoto Sánchez, SM (Centro de Salud Mora, Toledo), Rodríguez Cayazzo, T (Centro de Salud de Panxón, Panxón, Pontevedra), Rodríguez Jiménez, ME (Centro de Salud General Fanjul, Madrid), Rodríguez León, H (Centro de Salud de Nules, Castellón), Rodríguez López, F (Centro de Salud Casco Botánico, Santa Cruz de Tenerife), Rodríguez Revenga, MA (Centro de Salud Hornachos, Badajoz), Romero Secin, A (Centro de Salud Tineo, Tineo), Royano Ruiz, MM (Centro de Salud El Astillero, Astillero), Ruiz Salguero, A (Consultorio El Salar, Granada), Sáez Pérez, JM (Centro de Salud Malvarrosa, Valencia), Salas Herrera, F (Centro de Salud La Marina, Santander), Salinero Acevedo, JR (Centro de Salud Lavapiés, Madrid), Sama Alba, MA (Centro de Salud Calzada II, Gijón), San José Arango, J (Centro de Salud de Monteporreiro, Pontevedra), San José Rodríguez, JC (Centro de Salud La Costa Cálida, La Manga, Murcia), Sánchez Calavera, MA (Centro de Salud Las Fuentes Norte, Zaragoza), Sánchez Calso, A (Centro de Salud Galapagar, Galapagar), Sánchez Colom, JM (Centro de Atención Primaria Santa Margarita de Montbui, Santa Margarita de Montbui), Sánchez Prieto, M (Centro de Salud Antonio García, Molina de Segura, Murcia), Sánchez Ruano, F (Centro de Salud Almasera de Tonda, Alicante), Sánchez Sánchez, F (Centro de Salud de Xátiva, Valencia), Sancho Rubio, MC (Centro Médico de Especialidades Goya, Zaragoza), Sandoval Codoni, J (Centro de Salud Roquetas Norte, Roquetas de Mar, Almería), Saniger Herrera, JM (Centro de Salud General Fanjul, Madrid), Sarsa Gómez, A (Centro de Salud Las Fuentes Norte, Zaragoza), Serrano Guerra, FJ (Centro de Salud Victoria, Málaga), Serrano Rus, I (Centro de Salud de Baeza, Baeza, Jaén), Sesma Arnaiz, R (Consultorio Los Pulpites, Murcia), Sierra Alonso, FJ (Centro de Salud Las Águilas I y II, Madrid), Siljestrom Laredo, CA (Centro de Salud La Costa Cálida, La Manga, Murcia), Tamargo García, TC (Centro de Salud Calzada II, Gijón), Tarraga López, P (Centro de Salud Zona 5, Albacete), Teruel Ato, J (Consultorio Arenales, Alicante), Trillo Castro, A (Centro de Salud de Vimianzo, A Coruña), Turrado Turrado, V (Centro de Salud Concepción Arenal, Santiago de Compostela, A Coruña), Urcelay Pérez, ME (Centro de Salud Zarracina, Gijón), Valdés Llorca, MC

(Centro de Salud Fuencarral, Madrid), Varela, P (Centro de Salud Narón, Narón, Coruña), Vargas-Machuca Fernández, FJ (Centro MQ, Reus), Vergara Fernández, I (Centro de Salud Lodosa-Consultorio de Sartaguda, Navarra), Villena Martín, F (Consultorio Parque Nueva, Granada), Zaragoza Blasco, S (Centro de Salud Salvador Pau, Valencia), Martín Moros, JM (Centro de Salud María de Guzmán, Alcalá de Henares).

Los autores agradecen a Almudena Pardo y a Anna Nualart de VMLY&Rx por los servicios editoriales y de redacción médica.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.semerng.2021.07.009](https://doi.org/10.1016/j.semerng.2021.07.009)

Bibliografía

1. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10:2765, [http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7).
2. Morillas C, Escalada J, Palomares R, Bellido D, Gómez-Peralta F, Pérez A. Treatment of type 2 diabetes by patient profile in the clinical practice of endocrinology in Spain: Delphi study results from the think twice program. *Diabetes Ther*. 2019;10:1893–907, [http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-0671-x](https://doi.org/10.1007/s13300-019-0671-x).
3. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1580–91, [http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.3024](https://doi.org/10.1001/jama.2018.3024).
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2022–31, [http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868).
5. D'Agostino M, Medina Mejía F, Martí M, Novillo-Ortiz D, Hazrum F, de Cosío FG. Infocixation in health. Health information overload on the Internet and the risk of important information becoming invisible. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;41:e115.
6. 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;15:31–51, [http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004).
7. Álvarez Guisasola F. Algoritmo para la combinación de fármacos no insulínicos: Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC). 2019 [consultado 25 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/nuevo-algoritmo-para-la-combinacion-de-farmacos-no-insulinicos>.
8. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch-Nadal J, García Soidán F. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica*. 2020;11:41–76.
9. Reyes-García R, Moreno-Perez O, Tejera-Perez C, Fernández-García D, Bellido-Castaneda V, de la Torre Casares ML, et al. Document on a comprehensive approach to type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66:443–58, [http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2018.10.010](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.10.010).
10. Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44 Suppl 1.
11. Lopez-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:377–84, [http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.07.023](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.07.023).
12. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycaemic control. *Diabetes Care*. 2012;35:446–54, [http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1465](https://doi.org/10.2337/dc11-1465).
13. Coppel KJ, Kataoka M, Williams SM, Chisholm AW, Vorgers SM, Mann JI. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment – Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c3337, [http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c3337](https://doi.org/10.1136/bmj.c3337).
14. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la DM2 del grupo de diabetes, obesidad y nutrición de la SEMI (actualización 2021). SEMI. 2021. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/904.pdf>.
15. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: 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*. 2020;43:487–93, [http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066](https://doi.org/10.2337/dci19-0066).
16. Rajan T, Mortensen M. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. 2020. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/09/13/11/2019-esc-guidelines-on-diabetes-pre-diabetes-and-cvd>.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28, [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720).
18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57, [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925).
19. 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;380:347–57, [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389).
20. CIMA. Ficha Técnica Invokana: AEMPS; 2021 [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT_113884002.html].
21. Cheng YJ, Imperatore G, Geiss LS, Saydah SH, Albright AL, Ali MK, et al. Trends and disparities in cardiovascular mortality among U.S. adults with and without self-reported diabetes, 1988–2015. *Diabetes Care*. 2018;41:2306–15, [http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0831](https://doi.org/10.2337/dc18-0831).
22. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379:633–44, [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800256](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256).
23. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation*. 2019;139:2516–27, [http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.039996](https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.039996).
24. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2

- diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2528–36, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>.
25. Ferro EG, Michos ED, Bhatt DL, Lincoff AM, Elshazly MB. New decade, new FDA guidance for diabetes drug development: Lessons learned and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2522–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.590>.
 26. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:113–20, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13047>.
 27. Gomez-Huelgas R, Gomez Peralta F, Rodriguez Manas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo2 en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53:89–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2017.12.003>.
 28. García Alfaro I, Carballeira Rodríguez JD. [Electronic prescription: Limitations and possible improvements to ensure greater adherence to treatments]. *Rev Esp Salud Publica*. 2019;93, e201909070.
 29. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Górriz JL, Menéndez E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrologia*. 2014;34:34–45, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12369>.
 30. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31149-3).