

www.revistaalad.com

REVISTA DE LA
ALAD

ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES

ISSN: 2248-6518

Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019



La revista de la ALAD es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Su función es publicar artículos relacionados con la diabetología y sus patologías asociadas producidos en Latinoamérica. Es una publicación de regularidad trimestral y de acceso gratuito a través de la internet.

Esta publicación está dirigida única y exclusivamente a los profesionales de la salud.

Todo material publicado en la revista queda protegido por derechos de autor. La Revista de la ALAD no es responsable de la información y opiniones de los autores. Los manuscritos para ser publicados deberán ser depositados, en versión electrónica, en la URL: <http://publisher.alad.permanyer.com>.

Toda la correspondencia deberá ser dirigida a las oficinas de la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

© 2019 Revista de la ALAD

© 2019 de la presente edición: Permanyer México.

Publicación trimestral peer-review elaborada por el Comité Editorial de la Revista ALAD.

The ALAD Magazine is the house organ of the Asociación Latinoamericana de Diabetes (Lationamerican Diabetes Association). Its aim is publish articles related to diabetology and its pathologies which are produced in Latin America. It is published quarterly and internet free-access.

This publication is intended to be addressed only and exclusively to health professionals.

All material published in the magazine is protected by copyright. The ALAD Magazine is not responsible and shall not be held liable for the information and opinions of the authors. Manuscripts for publication should be submitted electronically at the website: <http://publisher.ALAD.permanyer.com>

All correspondence must be addressed to the offices of the ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

© 2019 Revista de la ALAD

© 2019 of this edition: Permanyer México.

Peer-review quarterly publication edited by the Editorial Committee of the ALAD Magazine.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2019 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2019 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 2248-6518

Ref.: 5199AX193

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Su función es publicar artículos relacionados con la diabetología y sus patologías asociadas producidos en Latinoamérica.
Es una publicación de regularidad trimestral y de acceso gratuito a través de Internet.

Esta publicación está dirigida única y exclusivamente a los profesionales de la salud.

COMITÉ EJECUTIVO ALAD 2016-2019

PRESIDENTE: Dr. José Mesa (México)

VICEPRESIDENTE: Dra. Edith Falcón de Legal (Paraguay)

SECRETARIO: Dr. Efraina Velasco García (México)

TESORERO: Dr. Josué Salud Jiménez (México)

VOCALES:

Dr. Antonio González Chávez (México)

Dr. Carlos Brahim Estrada (Nicaragua)

Dr. José Rodríguez Despradel (República Dominicana)

Dr. Guillermo Dieuzeide (Argentina)

Dr. Frank Carbajal Martínez (Cuba)

PRESIDENTE ELECTO: Dr. José Esteban Costa Gil (Argentina)

PRESIDENTE SALIENTE: Dr. Félix Manuel Escaño Polanco (República Dominicana)

COORDINADORES

Carlos A. Aguilar Salinas
Dr. Pablo Aschner

METODÓLOGOS

Dr. Roberto González
Dr. Edgar Mora Brito
Dra. Marcela Rodríguez
Dra. Emma Domínguez
Dra. Milena García
Dr. Diego Espinosa Peralta
Dr. Daniel Elías-López
Dra. Fabiola Del Razo Olvera
Mg. Andrea Belén Mora Rodríguez
Dr. Juan José Iglesias
Dr. Carlos Solís Sánchez
Lic. Wilson Javier Ebla
Lic. María Yolanda Santacruz Solarte
Srta. Ivanna Lozay
Ing. Clay Guadalupe

COMITÉ DE CONSENSO

Dr. Juan Rosas
Dr. Roberto González
Dr. Josue Salud
Dr. Antonio González
Dr. Guillermo Dieuzeide
Dr. Edgar Mora
Dra. Victoria Stepenka
Dr. Hugo Arbañil
Dr. Denis Granados
Lic. Nancy Rivera-Hernández
Dr. Pablo Aschner
Dr. Jose Mesa
Dra. Marcela Rodríguez
Dra. Edith Falcon
Dra. Omidres Pérez
Dr. Mauricio Barahona
Dr. Elvio Bueno
Dra. Doris Vignoli
Dr. Roberto Herrera
Lic. Ericka Backhoff
Dr. Félix Escaño
Dr. Efrain Velasco
Dr. Carlos Estrada
Dr. Diego Espinoza-Peralta
Dr. José Molina
Dr. G. Martín Rodríguez
Dra. Magali Duarte
Lic. Gabriela Alard Taboada
Lic. Itzel Tellez

CAPÍTULO 1	
Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica.	1
Dr. Carlos A. Aguilar Salinas	
CAPÍTULO 2	
Clasificación de la diabetes mellitus	7
CAPÍTULO 3	
Definición y diagnóstico de la diabetes	11
CAPÍTULO 4	
Prevención de diabetes tipo 2	16
CAPÍTULO 5	
Control clínico y metabólico de la diabetes tipo 2	22
CAPÍTULO 6	
Educación del paciente con diabetes tipo 2.	31
CAPÍTULO 7	
Tratamiento no farmacológico de la diabetes tipo 2	36
CAPÍTULO 8	
Manejo quirúrgico de la diabetes tipo 2.	46
CAPÍTULO 9	
Manejo farmacológico de la diabetes tipo 2	50
CAPÍTULO 10	
Manejo intrahospitalario de la diabetes tipo 2	65
CAPÍTULO 11	
La hipertensión arterial en el paciente con diabetes tipo 2	77

CAPÍTULO 12

Manejo de las dislipidemias en pacientes con diabetes tipo 2 82

CAPÍTULO 13

Manejo de las complicaciones renales de la diabetes tipo 2..... 86

CAPÍTULO 14

Enfermedad coronaria en el paciente con diabetes tipo 2..... 90

ANEXOS

..... 100

Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

La diabetes tipo 2 es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud de Latinoamérica, región que abarca 21 países y más de 569 millones de habitantes. La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) estimó en el 2017 que la prevalencia ajustada de diabetes en la región era de 9.2% entre los adultos de 20 a 79 años, solo Norteamérica (11.1%) y el Sur de Asia (10.8%) tenían tasas mayores¹. De los 371 millones de adultos que viven con diabetes, 34 millones (9%) residen en nuestra región. El crecimiento en el número de casos esperado (62%) para el año 2045 es mayor en nuestros países que lo pronosticado para otras áreas. La expectativa de crecimiento se basa en la prevalencia alta de las condiciones que preceden a la diabetes como la obesidad y la intolerancia a la glucosa. Aún más grave es que el 40% de los pacientes con diabetes ignoran su condición.

Las prevalencias informadas por la IDF para los países de la región se muestran en la Tabla 1.1. Dos de los diez países con mayor número de casos se encuentran en la región (Brasil y México). Doce países latinoamericanos tienen una prevalencia mayor al valor promedio mundial (8.3%)². En algunos casos, existe divergencia entre la información de encuestas nacionales con lo publicado en del Atlas de la IDF (como en el caso de Argentina en que la 4.^a encuesta nacional informó una prevalencia de 12.7%)

El número creciente de casos y la complejidad del tratamiento de las enfermedades crónicas han determinado un mayor número de muertes e incapacidades resultantes de la enfermedad. El número de muertes atribuibles a la diabetes en la región en 2017 fue 209,717 (sin considerar a México). La enfermedad explica el 12.3% de las muertes totales en los adultos. El 58% de los decesos ocurrieron en menores de 60 años. En la mayoría de los países de la región, la diabetes se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad. Las causas más frecuentes de muerte entre las personas con diabetes son la cardiopatía isquémica y los infartos cerebrales. Además, la diabetes es la primera causa de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones no debidas a traumas e incapacidad prematura y se encuentra entre las diez primeras causas de hospitalización y solicitud de atención médica. En contraste con su alto costo social, el gasto asignado a la atención de la enfermedad en la región es uno de los menores (20.8 billones de dólares por año, 4.5% del gasto mundial). El 13% del gasto total en salud de la región es asignado a la atención de la diabetes.

La diabetes es el resultado de un proceso fisiopatológico iniciado muchos años atrás de su aparición clínica. Las condiciones que determinan la aparición de la diabetes tipo 2 y sus comorbilidades están presentes desde los primeros años de vida.

TABLA 1.1. Prevalencia de diabetes tipo 2 en Latinoamérica

País	Número de casos (20-79 años)	Prevalencia de acuerdo a la IDF (%)	Muertes por diabetes/año (20-79 años)	Número de personas con diabetes no diagnosticada
Argentina	1,757,500	6.2	15,545	629,800
Bolivia	391,000	6.2	4,403	108,600
Brasil	12,65,800	8.7	108,587	5,734,300
Chile	1,199,800	9.3	7,103	258,100
Colombia	2,671,400	8.1	17,037	957,300
Costa Rica	319,100	9.5	1,711	114,400
Cuba	897,600	10.68	7,060	321,700
Ecuador	554,500	5.5	3,907	198,700
El Salvador	332,700	8.7	2,926	119,200
Guyana Francesa	13,100	8.1	–	4,700
Guatemala	752,700	8.4	7,709	269,700
Honduras	285,800	6.0	1,818	102,400
México	12,030,000	14.8	85,931	4,504,100
Nicaragua	373,400	10.0	2,925	133,800
Panamá	215,900	8.5	1,318	77,400
Paraguay	298,000	7.4	2,654	106,800
Perú	1,130,800	5.6	7,129	452,300
Puerto Rico	400,600	15.4	–	124,000
República Dominicana	520,800	8.1	6,541	186,600
Uruguay	152,800	6.6	1,095	47,300
Venezuela	1,311,400	6.6	10,241	469,900

IDF: International Diabetes Federation. USD: dólares de Estados Unidos.

La desnutrición en la vida intrauterina y/o en los primeros años de vida persiste como un problema de salud (y un factor de riesgo para tener diabetes) en muchas regiones de Latinoamérica. La prevalencia de desnutrición en menores de 5 años es 13% en Guatemala, 3-5% en América del Sur³) y 2.8% en México. Sin embargo, la obesidad ha desplazado a la desnutrición como el principal reto a resolver. La prevalencia ha aumentado en niños, adolescentes y en especial en adultos jóvenes. Factores ambientales como los cambios en los patrones de alimentación, el incremento en el acceso y consumo de alimentos y bebidas con alta densidad calórica, la disminución del tiempo dedicado a la actividad física

y el incremento de los periodos asignados a labores sedentarias son las causas mayores del incremento en la prevalencia de la obesidad. Cambios en la dinámica de las familias, la depresión, las alteraciones de la conducta alimentaria y el consumo de alcohol son otras condiciones involucradas. La prevalencia de la obesidad en adultos varía desde 13.3% en la Habana, Cuba hasta 37.6% en Montevideo, Uruguay⁴). En la mayoría de los países latinoamericanos (con excepción de las mujeres en Argentina y de los hombres en Costa Rica), más del 40% de los adultos tienen un índice de masa corporal mayor de 25 kg/m². La población afectada es heterogénea en edad y características sociodemográficas, lo que impide

que el mismo programa preventivo o terapéutico sea útil para todos los estratos de la población. Pese a ello, el crecimiento mayor ocurre en las mujeres entre 20-29 años y los grupos con menor ingreso. El crecimiento en el número de personas con peso mayor al saludable resulta en un incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles y de diversos factores de riesgo cardiovascular. Ejemplo de ello es el síndrome metabólico, condición definida por la coexistencia de 3 o más de las siguientes condiciones: obesidad abdominal, colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia, valores anormales de presión arterial o de la glucemia. En las personas con ancestría amerindia, las comorbilidades de la obesidad ocurren en presencia de valores menores del índice de masa corporal que lo reportado en caucásicos.

El síndrome metabólico es un constructo clínico que permite la detección de casos con alto riesgo de tener diabetes incidente a mediano plazo. Su prevalencia es alta en Latinoamérica⁵, pero el valor exacto depende del tipo de muestreo empleado o del criterio usado para el diagnóstico. La prevalencia ha sido reportada desde

18.8% en Perú (usando el criterio del “Programa Nacional de Educación en Colesterol 2005”), hasta 35% en Colombia⁶ y 49.8% en México (en ambos casos empleando los criterios de la IDF) (1.7). El estudio Carmela comparó la prevalencia del síndrome metabólico (usando la definición del “Programa Nacional de Educación en Colesterol 2001”) en 7 centros urbanos (Barquisimeto, Bogotá, Ciudad de México, Buenos Aires, Lima, Quito y Santiago). La prevalencia informada osciló entre 18% en Lima hasta 27% en la Ciudad de México⁵. Por lo anterior, el estudio epidemiológico de las condiciones que anteceden a la diabetes es indispensable para desarrollar programas de prevención con una relación costo efectividad aceptable.

Existen algunas peculiaridades de las personas con diabetes que residen en Latinoamérica. Los movimientos migratorios de las provincias hacia las capitales o a los Estados Unidos determinan cambios mayores de conducta que incrementan el riesgo de tener diabetes y otras enfermedades crónicas. En 2018, el 82% de la población latinoamericana se concentraba en zonas urbanas. La prevalencia de diabetes es menor en regiones rurales. Sin embargo, este fenómeno se encuentra en transición por la creciente migración y urbanización de las comunidades. Por otra parte, la etnicidad amerindia o afroamericana se asocia a peculiaridades de la expresión clínica. El componente genético amerindio aumenta el riesgo de tener diabetes. Existen variantes en los genes SLC16A11 y HNF1A que aumentan la susceptibilidad a la enfermedad⁶; su prevalencia es mayor en mestizos que lo informado en otros grupos étnicos. La población de origen nativo americano tienen expresan la diabetes a una edad menor y con índices de masa corporal más bajos comparado con los caucásicos. Algunas comorbilidades (como el colesterol de HDL bajo y la hipertrigliceridemia) y complicaciones crónicas (como la retinopatía y la nefropatía) son más comunes en los mestizos. La etnicidad afroamericana aumenta el riesgo de tener hipertensión arterial y obesidad. Finalmente, algunas infecciones como la tuberculosis o la hepatitis C son más comunes en las personas con diabetes que viven en Latinoamérica.

Las comorbilidades son comunes entre las personas con diabetes. Cerca de la mitad de los pacientes con DM2 tienen hipertensión arterial. Un alto porcentaje de ellos tiene al menos una condición reconocida como un factor de riesgo cardiovascular (86.7%). Si se incluyen solo a los factores de riesgo modificables (hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo), el 65% de los casos tiene una o más condiciones que podrían tratarse a fin de reducir su riesgo cardiovascular. La dislipidemia es una de las

comorbilidades más comunes en la diabetes tipo 2. El valor promedio de triglicéridos y colesterol no HDL es mayor en los pacientes con diabetes al compararlo con el resto de la población (aún al controlar por variables de confusión). Valores de colesterol LDL mayores de 100 mg/dL son encontrados en el 74.8% (IC 95%: 72.5-76.9%) de los casos de DM2 previamente diagnosticados⁷.

El envejecimiento de la población y la redistribución de los grupos etarios ocurridos en las décadas recientes aumentan la heterogeneidad de las características clínicas de las personas que viven con diabetes. La aparición temprana de la enfermedad que ocurre en poblaciones mestizas aumenta el impacto social y económico de la diabetes, ya que incrementa la probabilidad de sufrir complicaciones crónicas e incapacidad prematura, las cuales ocurren en etapas productivas de la vida. Por ejemplo, en México, la prevalencia en menores de 40 años fue 5.8% en 2006⁸. Sin embargo al estimar el número total de casos, el 22.7% de las personas con diabetes tiene menos de 40 años. Este fenómeno se debe a que los adultos jóvenes son el grupo etario predominante. En promedio, los jóvenes con diabetes tienen una educación mayor, sin embargo, su condición socioeconómica es menor. Su consumo de alcohol y tabaco es notablemente mayor. Los casos jóvenes tienen una prevalencia menor de hipertensión arterial e hipercolesterolemia. En contraste, el colesterol HDL bajo es más común entre ellos. En el otro extremo, se encuentra las personas ancianas, en quienes se encuentran dos expresiones fenotípicas. La primera corresponde a los casos con diabetes de inicio temprano. Al convertirse en adultos mayores, se habrán expuesto por décadas a la diabetes y muchos de ellos tendrán complicaciones crónicas. Por ende, un alto porcentaje será dependiente de terceros y su tratamiento será complejo. El segundo grupo se compone de los casos identificados después de los 70 años, ellos tienen una prevalencia

baja de complicaciones microvasculares y su glucemia se mantiene estable con dosis bajas de uno o dos medicamentos antidiabéticos. Los dos grupos están representados en proporciones similares. La diabetes aumenta la prevalencia de los problemas geriátricos como las caídas, las limitaciones funcionales o cognitivas y el empleo de múltiples fármacos.

La calidad de la atención brindada al paciente con diabetes ha sido evaluada en estudios multicéntricos y en encuestas nacionales. En un estudio multicéntrico basado en encuestas llenadas por médicos de primer contacto (n= 3,592) de Argentina, Brasil, Chile, México, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Perú y Venezuela, que encontró deficiencias mayores en la calidad de la atención, aún si los pacientes son tratados en consultorios privados⁹. Algunas de las deficiencias mayores observadas en la región incluyen un acceso limitado a los servicios de salud, un bajo porcentaje de cobertura por seguros privados, tiempos insuficientes de consulta, profesionales de la salud carentes de entrenamiento específico en diabetes en las unidades de primer contacto, falta de acceso a equipos multidisciplinarios y a los educadores en diabetes. Estas deficiencias contrastan con la atención de excelencia que se otorga en los centros de referencia existentes en la mayoría de los países de la región. Como resultado, el porcentaje de los casos que alcanzan los objetivos de tratamiento es menor a lo informado en otras áreas. En el estudio multicéntrico antes referido, el 43.2% de los casos tenían una hemoglobina glucosilada A1c (A1c) > 7%, pese a que más del 90% tomaban uno o más medicamentos antidiabéticos. El tratamiento con insulina es utilizado con menor frecuencia a la observada en otras regiones (19% vs > 30% en Europa). Las causas más comunes de la ineficacia del tratamiento son la ausencia de programas que empoderen al paciente en la adopción de un estilo de vida saludable, la inercia terapéutica, la depresión y la falta de adherencia al tratamiento farmacológico. Las deficiencias del

tratamiento aplican por igual para el control de la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la prescripción de antiagregantes plaquetarios o para la realización de acciones preventivas de las complicaciones crónicas. Aún más, un alto porcentaje de los casos recibe tratamiento farmacológico, sin embargo, pocos logran los objetivos terapéuticos. La evaluación oftalmológica anual ocurrió solo en el 38% de los participantes informados por investigadores en México. Otras acciones preventivas como la revisión de los pies, el uso de vacunas o la impartición de programas educativos suceden en porcentajes de la población aún menores.

En suma, el análisis de los estudios epidemiológicos disponibles en Latinoamérica permite identificar tres retos mayores a resolver: existe un número creciente de casos en riesgo, un porcentaje alto de los casos no están diagnosticados y la efectividad del tratamiento es insuficiente.

Pese a las deficiencias antes descritas, el estudio de la diabetes en Latinoamérica ofrece oportunidades únicas para generar conocimiento nuevo sobre su fisiopatología y los determinantes ambientales que determinan su prevalencia. La diversidad étnica de la población, el componente amerindio, los flujos migratorios, la estructura de las familias y la velocidad en que han ocurrido los cambios socioeconómicos en la región son áreas de oportunidad para realizar estudios que en otras regiones sería imposible llevar a cabo. Además, la diversidad cultural y económica de la región abre opciones para desarrollar estrategias innovadoras para su control.

La prevención y el tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles es una de las prioridades de los sistemas de salud de Latinoamérica. Con el impulso dado por la Declaración de las Américas (DOTA), varios países han desarrollado programas nacionales de diabetes. La declaración fue elaborada por

personas de toda América involucradas en la atención del paciente con diabetes y respaldada por organismos como la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la Oficina Panamericana de la Salud (OPS) y la industria farmacéutica. La ALAD también forma parte de ese grupo que a través de un comité permanente continúa implementando los planes propuestos en el documento. Estos se resumen en diez puntos:

1. Reconocer a la diabetes como un problema de salud pública serio, común, creciente y costoso.
2. Desarrollar estrategias nacionales de diabetes que incluyan metas específicas y mecanismos de evaluación de resultados.
3. Elaborar e implementar programas nacionales de diabetes.
4. Destinar recursos adecuados, apropiados y sostenibles a la prevención y manejo de la diabetes.
5. Desarrollar e implementar un modelo de atención integral de la diabetes que incluya educación.
6. Asegurar la disponibilidad de insulina, otros medicamentos y elementos para el autocontrol.
7. Asegurar que la persona con diabetes pueda adquirir los conocimientos y habilidades necesarias para cuidarse a sí misma.
8. Desarrollar organizaciones nacionales que alerten a la comunidad sobre la importancia de la diabetes y la involucren en los programas.
9. Desarrollar un sistema de información que permita evaluar la calidad de la atención prestada. El uso de indicadores como los propuestos por la NCQA (ver capítulo 5) debe convertirse en una rutina en todos los sistemas de salud de la región.

10. Promover alianzas estratégicas entre todas las organizaciones involucradas en el cuidado de la diabetes.

Los programas deben ser transversales, con acciones que reduzcan la incidencia de la diabetes, aumenten la tasa de diagnóstico, aumenten el porcentaje de los casos que cumplen con los objetivos terapéuticos y que disminuya la incidencia de las complicaciones crónicas. Para la prevención de la enfermedad destaca la lactancia materna, los programas de atención perinatal, los programas escolares para evitar la obesidad infantil, las acciones municipales para aumentar el acceso a alimentos saludables y la facilitar la actividad física, además de los impuestos a las bebidas azucaradas y los alimentos con alto contenido calórico y bajo valor nutricional. En el otro extremo (la prevención de las complicaciones), destacan los programas de prevención de las lesiones en los pies para profesionistas de la salud, la detección temprana de la retinopatía con cámaras no midriáticas y la medición anual de la microalbuminuria. Por ende, la atención a la diabetes involucra a todos los sectores de la sociedad; no existe una acción única que tenga el impacto suficiente para contener el impacto social de la diabetes en nuestra región^{10,11}.

BIBLIOGRAFÍA

1. IDF Diabetes Atlas 2017. Octava edición. Disponible en www.diabetesatlas.org.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2017. Disponible en www.idf.org.
3. WHOOPS. Final Report on the Health-Related Millennium Development Goals in the Region of the Americas 2017. Disponible en www.paho.org.
4. Ruilope, L. M., Nunes Filho, A. C. B., Nadruz, W., Rodríguez Rosales, F. F., & Verdejo-Paris, J. (2018). Obesity and hypertension in Latin America: Current perspectives. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 35(2):70-76.
5. Cominato L, Di Biagio GF, Lellis D, Franco RR, Mancini MC, de Melo ME. Obesity Prevention: Strategies and Challenges in Latin America. *Curr Obes Rep*. 2018 Jun;7(2):97-104.
6. The SIGMA (Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas) Type 2 Diabetes Consortium. Sequence variants in SLC16A11 are common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014 Feb 6;506(7486):97-101.
7. Bello O, Aguilar Salinas CA. Diabetes in Latin America. En: *Diabetes mellitus in developing countries and underserved communities*. Dagogo Jack S. p 101-126. 2017. Springer.
8. Jimenez Corona A, Rojas Martinez R, Gómez-Pérez FJ et al. Early onset type 2 diabetes in a Mexican, population-based, nation-wide survey: Results of the Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. *Salud Pública Méx* 2010;52 (Supl 1). S27-S35.
9. Carrillo-Larco RM, Barengo NC, Albitres-Flores L, Bernabe-Ortiz A. The risk of mortality among people with type 2 diabetes in Latin America: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 May;35(4):e3139.
10. Kaselitz E, Rana GK, Heisler M. Public Policies and Interventions for Diabetes in Latin America: a Scoping Review. *Curr Diab Rep*. 2017 Aug;17(8):65.
11. Aguilar Salinas CA, Hernandez Jimenez S, Hernandez Avila M, Hernandez Avila JE. Acciones para enfrentar a la diabetes. Documento de postura de la Academia Nacional de Medicina. Editorial Intersistemas 2017. ISBN: 978-607-443-501-6.

Clasificación de la diabetes mellitus

2.1 CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La clasificación de la DM se basa fundamentalmente en su etiología y características fisiopatológicas, pero adicionalmente incluye la posibilidad de describir la etapa de su historia natural en la cual se encuentra la persona. Esto se describe gráficamente como una matriz donde en un eje figuran los tipos de DM y en el otro las etapas (Figura 2.1).

La clasificación de la DM contempla cuatro grupos:

- Diabetes tipo 1 (DM1)
- Diabetes tipo 2 (DM2)
- Diabetes gestacional (DMG)
- Otros tipos específicos de diabetes

Con frecuencia las personas con DM2 llegan a requerir insulina en alguna etapa de su vida y, por otro lado, algunos DM1 pueden progresar lentamente o tener períodos largos de remisión sin requerir la terapia insulínica. Por ello se eliminaron los términos no insulino e insulino dependiente para referirse a estos dos tipos de DM.

En la DM1 las células beta se destruyen, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. Sus primeras manifestaciones clínicas suelen ocurrir

alrededor de la pubertad, cuando ya la función se ha perdido en alto grado y la insulino terapia es necesaria para que el paciente sobreviva.

Sin embargo, existe una forma de presentación de lenta progresión que inicialmente puede no requerir insulina y tiende a manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta. A este grupo pertenecen aquellos casos denominados por algunos como diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). Recientemente se ha reportado una forma de diabetes tipo 1 que requiere insulina y no está mediada por autoinmunidad.

La etiología de la destrucción de las células beta es generalmente autoinmune pero existen casos de DM1 de origen idiopático, donde la medición de los anticuerpos conocidos da resultados negativos. Por lo tanto, cuando es posible medir anticuerpos tales como anti-GAD65, anticélulas de islotes (ICA), anti-tirosina fosfatasa IA-2 y antiinsulina; su detección permite subdividir la DM1 en autoinmune o idiopática.

La DM2 se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se eleve la glucemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos primarios predomina

en cada paciente, el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de la hormona. Aunque este tipo de diabetes se presenta principalmente en el adulto, su frecuencia está aumentando en niños y adolescentes obesos.

La clasificación de la diabetes puede ser compleja en casos que inician la enfermedad antes de los 40 años. En este grupo, es frecuente observar obesidad en combinación con datos de deficiencia severa en la secreción de insulina manifestada por hiperglucemia de difícil control. La mayoría de los casos tienen varios de los componentes del síndrome metabólico. Se asocia a una tasa alta de complicaciones crónicas y discapacidad temprana. Algunos de estos casos son portadores de mutaciones en los genes causales de la diabetes tipo MODY (Del inglés Maturity Onset Diabetes of the Young), en especial las localizadas en HNF 1 alfa. Esta

presentación tiene una mayor frecuencia en Latinoamérica que en otras regiones. Los casos requieren ser identificados y referidos a un servicio especializado en diabetes.

La Tabla 2.1 muestra las causas más comunes de formas sindrómicas o secundarias de la enfermedad.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) constituye el cuarto grupo. Esta se define como una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de severidad variable, que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Se aplica independientemente de si se requiere o no insulina, o si la alteración persiste después del embarazo y no excluye la posibilidad de que la alteración metabólica haya estado presente antes de la gestación. La mayoría de los casos normalizan su glucemia con la resolución del embarazo. Sin embargo, el riesgo de tener diabetes a mediano plazo es mucho mayor. Los casos requieren vigilancia a

Tabla 2.1. Otros tipos específicos de DM

Defectos genéticos de la función de la célula beta	Diabetes tipo MODY (Del inglés Maturity onset Diabetes of the Young):HNF-4alfa (cromosoma 20, antes MODY 1), glucoquinasa (cromosoma 7p, antes MODY 2), HNF-1alfa (cromosoma 12q, antes MODY 3), IPF1/PDX-1 (cromosoma 13 q, antes MODY 4), HNF1B (cromosoma 17q, antes MODY 5), Neuro-D1/BETA-2 (cromosoma 2q, antes MODY 6), KLPI1 (cromosoma 2p, antes MODY 7), CEL (cromosoma 9q, antes MODY 8), PAX4 (cromosoma 7q, antes MODY 9), INS (cromosoma 11p, antes MODY 10) y BLK (cromosoma 8p, antes MODY 11), del DNA mitocondrial y otros.
Defectos genéticos en la acción de la insulina	Resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica y otros.
Enfermedades del páncreas exocrino	Pancreatitis, trauma del páncreas, pancreatomelectomía, neoplasia del páncreas, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa y otros.
Endocrinopatías	Acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma y otros.
Inducida por drogas o químicos	Glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas beta-adrenérgicos, tiazidas, fenitoína, alfa-interferón, antiretrovirales, inmunosupresores y otros.
Infecciones	Rubéola congénita, citomegalovirus y otros.
Formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente	Síndrome del “hombre rígido” (“stiff-man syndrome”), anticuerpos contra el receptor de la insulina y otros.
Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes	Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Lawrence Moon Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader Willi y otros.

función de las células beta. Su corrección resulta en mayor secreción de insulina; en algunos casos, puede ser de magnitud suficiente para suspender la insulina exógena.

A continuación presentamos un par de ejemplos que ilustran la forma de combinar el tipo de DM con la etapa en cada caso, con base en la Figura 2.1:

Ejemplo 1. Un adulto obeso cuya diabetes se diagnosticó a los 35 años y que al comienzo se trató con dieta y antidiabéticos orales pero actualmente ha perdido peso y está requiriendo insulina para

obtener glucemias adecuadas, debe ser clasificado como DM2 en etapa insulino-requiriente para control.

Ejemplo 2. Un joven de 22 años con una diabetes de dos años de evolución, quien nunca ha sido obeso y que actualmente tiene glucemias inadecuadas a pesar de dosis altas de una sulfonilurea pero aún no presenta cetosis, puede ser clasificado como una DM1 de lenta progresión en etapa insulino-requiriente para control (DM1.IRC). Sin embargo, para tener la certeza de que se trata de una DM1 habría que medir los anticuerpos.

Definición y diagnóstico de la diabetes

3.1 ¿CÓMO SE DEFINE LA DIABETES MELLITUS?

El término diabetes mellitus (DM) describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.

3.2 ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA DM?

Para el diagnóstico de la DM se puede utilizar cualquiera de los siguientes criterios:

- Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/l). Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen aumento en el apetito, poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.
- Glucemia de ayuno medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dL (7 mmol/l). Ayuno se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas.

- Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).
- Una A1c mayor o igual a 6.5%, empleando una metodología estandarizada y trazable al estándar NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program).

Para el diagnóstico en la persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen en los numerales dos y tres. Si el nuevo resultado no logra confirmar la presencia de DM, es aconsejable hacer controles periódicos hasta que se aclare la situación. En estas circunstancias el clínico debe tener en consideración factores adicionales como edad, obesidad, historia familiar, comorbilidades, antes de tomar una decisión diagnóstica o terapéutica.

La medición de glucometría pre y posprandial solo tiene indicación en pacientes ya diagnosticados con diabetes, en quienes ayuda a evaluar el impacto de la alimentación o a optimizar las dosis de ciertos medicamentos, pero no tiene ningún lugar en el diagnóstico de la diabetes.

TABLA 3.1. Criterios para el diagnóstico de DM o trastornos de la regulación de la glucosa. Con la excepción de los valores para A1c, todos representan puntos de corte para plasma o suero venoso

	Normal	“Prediabetes”		Diabetes Mellitus
		Glucemia de ayuno alterada (GAA)	Intolerancia a la glucosa (IGA)	
Glucemia de ayuno	<100 mg/dL	100 - 125 mg/dL	No aplica	≥ 126 mg/dL
Glucemia 2 horas poscarga	<140 mg/dL	No aplica	140 -199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Hemoglobina glucosilada A1c	<5.7 %	5.7 - 6.4%		≥ 6.5%

3.3 ¿EN QUÉ CONSISTE Y CÓMO SE REALIZA UNA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA?

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) consiste en la medición de la glucemia dos horas después de dar una carga oral de 75 gramos de glucosa. Las mediciones intermedias durante la PTOG no se recomiendan en forma rutinaria. Por este motivo se eliminó el término “curva de tolerancia a la glucosa”.

Para la realización de la PTOG la persona debe ingerir 75 gramos de glucosa diluidos en 300 ml de agua con o sin sabor, a temperatura ambiente, en un período no mayor de cinco minutos. Además debe reunir las siguientes condiciones:

- Ayuno de 8 a 14 horas (se puede tomar agua).
- Evitar restricciones en la dieta durante los tres días precedentes (Seguir su dieta habitual). Hay evidencia que sugiere que la noche anterior se debe consumir una comida con un contenido razonable de carbohidratos (30-50 g).
- Evitar cambios en la actividad física habitual durante los tres días precedentes.
- Durante la prueba el paciente debe mantenerse en reposo y no fumar.

- El paciente no debe tener una infección u otra enfermedad intercurrente. De lo contrario, el resultado no será representativo de su estado habitual.
- El paciente debe interrumpir el consumo de medicamentos que pudieran alterar los valores de la glucemia como mínimo 12 horas antes de la realización de la prueba. De lo contrario, los medicamentos empleados deben quedar consignados en el informe de la prueba.

En niños, la carga de glucosa para la PTOG se calcula como 1.75 g de glucosa por kg de peso sin exceder 75 g en total.

3.4 ¿EN QUIÉN Y CÓMO SE DEBE PRACTICAR EL ESCRUTINIO PARA DM2?

3.4.1 Cuando una persona adulta entra en contacto con un servicio de salud, se aconseja evaluar todos los factores asociados con mayor riesgo de diabetes que se enumeran en el recuadro a continuación. Algunos también aplican a niños y adolescentes si tienen obesidad.

Recomendación de consenso

3.4.2 Si la persona tiene varios de los factores de riesgo mencionados en el recuadro, se

recomienda medir la glucemia en ayunas al menos una vez cada 1 a 5 años. La frecuencia de las mediciones depende del número y de la magnitud de los factores, además del valor de la glucemia obtenida en la medición inicial. Se recomienda utilizar en estos casos una escala de riesgo de diabetes validada, como el FINDRISC. Si la persona tiene un puntaje superior a 12 en esa escala, debe medirse la glucemia en ayunas.

Recomendación de consenso

3.4.3 Si la persona tiene una edad igual o superior a 45 años, se recomienda medir la glucemia de ayuno al menos una vez cada 1 a 5 años. La frecuencia de las mediciones depende del número y de la magnitud de los factores, además del valor de la glucemia obtenida en la medición inicial.

Recomendación de consenso

3.4.4 Si a una persona se le ha detectado previamente una glucemia anormal en ayuno (100-125 mg/dL), o intolerancia a la glucosa (glucemia 2 horas poscarga de 75 g de glucosa 140-199 mg/dL), o tiene historia de hiperglucemia transitoria, se recomienda medirle la glucemia de ayuno anualmente.

Recomendación de consenso

3.4.5 Si una persona tiene una glucemia de ayuno mayor o igual a 100 mg/dl, pero inferior a 126 mg/dL, se recomienda practicar una prueba de tolerancia oral a la glucosa, con el objeto de identificar individuos con intolerancia a la glucosa o diabetes.

Recomendación de consenso

3.4.6 ¿Es adecuado utilizar la determinación de la HbA1c para el diagnóstico de los estados de disglucemia previos a la diabetes en la población

adulta en Latinoamérica? No se recomienda el uso de la determinación de la HbA1c como método único que sustituya a los métodos actuales basados en la determinación de la glucemia, para el diagnóstico de los estados de disglucemia previos a la diabetes en la población adulta en Latinoamérica.

Recomendación de consenso

3.5 ¿EL CUESTIONARIO FINDRISC TIENE VENTAJAS SOBRE OTRAS ESTRATEGIAS DE TAMIZAJE DE SUJETOS EN RIESGO DE PADECER DIABETES EN LA POBLACIÓN ADULTA EN LATINOAMÉRICA?

3.5.1 El cuestionario FINDRISC ha demostrado en numerosos ensayos realizados en diversas partes del mundo, incluidos varios países de nuestra región, que constituye un instrumento simple, de aplicación rápida, de bajo costo, no intervencionista y potencialmente autoaplicable o aplicable por personal no profesional entrenado, pero no existe evidencia sobre su valor diagnóstico obtenida de la comparación de esta estrategia con otras similares.

Recomendación de consenso

3.5.2 La aplicación del FINDRISC aporta al paciente una conciencia de sus factores de riesgo susceptibles de cambios y eventualmente de la necesidad de someterse a una determinación de la glucemia cuando el riesgo calculado por la puntuación así lo determine. Es fácilmente aplicable y aceptable por la población por su bajo costo.

Recomendación de consenso

TABLA 3.2. Factores de riesgo de la diabetes tipo 2

- Índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 o al percentil 85.
- Perímetro de la cintura > 80 cm en mujeres y > 90 cm en hombres. (Valores > 94 en hombres y > 90 en mujeres indican un exceso de grasa visceral).
- Antecedente familiar de diabetes en primero y segundo grado.
- Procedencia rural con urbanización reciente.
- Antecedente obstétrico de diabetes gestacional o hijos con peso > 4 kg al nacimiento.
- Enfermedad isquémica coronaria o vascular de origen aterosclerótico.
- Hipertensión arterial.
- Triglicéridos \geq 150 mg/dL.
- Colesterol HDL < 40 mg/dL.
- Bajo peso al nacer o macrosomía.
- Sedentarismo (< 150 minutos de actividad física/semana).
- Adultos con escolaridad menor a la educación primaria.
- Enfermedades asociadas (deterioro cognitivo, déficit de audición, esquizofrenia, apnea, cánceres y esteatosis hepática).
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Acanthosis nigricans.

Justificación

Uno de los mayores retos que confronta nuestra región es un alto porcentaje de no diagnóstico de la enfermedad. En algunos países del área, el porcentaje de no diagnóstico es del 50%. Pese a lo anterior, debemos reconocer que algunos países han tenido avances mayores en la identificación de los casos. Por ello es conveniente mantener un programa de escrutinio oportunista, eficaz, vinculado con un programa de tratamiento y seguimiento. Cada contacto de una persona con un servicio de salud es una oportunidad para detectar la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular. Esta recomendación difiere de lo propuesto en las guías NICE, en donde no recomienda el escrutinio de la diabetes. El escrutinio en la población general, en un estudio de cohorte de seguimiento a 12 años, permite la identificación de casos 3.3 años más temprano; no obstante ello no impactó desenlaces duros en salud¹. No se recomienda el escrutinio a nivel poblacional, debido a que la probabilidad de que los casos identificados se incorporen a un programa de tratamiento es muy baja.

Existen factores de riesgo que han sido vinculados a la presencia de DM2, y por ello se recomienda la búsqueda de casos con base en criterios clínicos y demográficos. En población latinoamericana la presencia de obesidad abdominal definida como cintura mayor a 90 cm en varones y 80 cm en mujeres se asoció significativamente con el desarrollo de DM, con una razón de probabilidades (*odds ratio* – OR) de 1.63 y 2.86 respectivamente². Los niveles glucémicos de riesgo, como por ejemplo la glucemia de ayuno alterada, generan un riesgo relativo (RR) de 7.7 para el desarrollo de DM2³. En mujeres hispánicas la diabetes gestacional previa se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de DM2; esta tendencia es empeorada por ganancia ulterior de peso, nuevos embarazos y uso de anticonceptivos que contienen progesterona⁴. La etnicidad nativa americana y un estrato socioeconómico bajo son otros factores de riesgo a considerar^{5,6}. Asimismo, la historia de diabetes en los padres es un factor de riesgo significativo para DM, independientemente de edad, género o adiposidad, y curiosamente confiere un riesgo mayor en individuos delgados (OR 7.86 vs 3.87 en obesos)⁷.

La utilización de escalas de riesgo⁸ y puntajes de riesgo⁹, generados en datos disponibles en forma rutinaria en la práctica diaria, y validados para la población a la cual se va a aplicar, es una práctica costo-efectiva para realizar tamización en poblaciones seleccionadas. De esta manera se estratifican individuos antes de someter, a aquellos que resulten de alto riesgo, a pruebas sanguíneas. Sin embargo, tienen una tasa alta de falsos positivos; por el contrario, en jóvenes su sensibilidad es baja. Su validación es absolutamente indispensable y de ahí que no se haya generalizado su uso.

Las pruebas diagnósticas aceptables para realizar la tamización incluyen la glucemia plasmática al azar y la glucemia plasmática de ayuno. La prueba de

tolerancia oral a la glucosa, así como la A1c ajustada a los parámetros del Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina de Estados Unidos (National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP), pueden servir como pruebas confirmatorias o diagnósticas, pero no de tamización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahman M, Simmons RK, Hennings SH et al. How much does screening bring forward the diagnosis of type 2 diabetes and reduce complications? Twelve year follow-up of the Ely cohort *Diabetologia* 2012;55:1651-1659.
2. Aschner P, Ruiz A, Balkau B et al. Association of abdominal adiposity with diabetes and cardiovascular disease in Latin America. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11:769-774.
3. Arellano-Campos O, Gómez-Velasco DV, Bello-Chavolla OY, Cruz-Bautista I, Melgarejo-Hernandez MA, Muñoz-Hernandez L, Guillén LE, Garduño-García JJ, Alvirde U, Ono-Yoshikawa Y, Choz-Romero R, Sauque-Reyna L, Garay-Sevilla ME, Malacara-Hernandez JM, Tusie-Luna MT, Gutierrez-Robledo LM, Gómez-Pérez FJ, Rojas R, Aguilar-Salinas CA. "Development and validation of a predictive model for incident type 2 diabetes in middle-aged Mexican adults: the metabolic syndrome cohort" *BMC Endocr Disord*. 2019 Apr 28;19(1):41
4. Aschner P, Ruiz A, Balkau B et al. Detailed physiological characterization of the development of type 2 diabetes in Hispanic women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2010;59:2625-2630.
5. Qi L, Nassir R, Kosoy R et al. Relationship between diabetes risk and admixture in postmenopausal African-American and Hispanic-American women. *Diabetologia* 2012;55:1329-1337.
6. Florez JC, Price AL, Campbell D et al. Strong association of socioeconomic status with genetic ancestry in Latinos: implications for admixture studies of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1528-1536.
7. Simon Barquera; Dean Schillinger; Carlos A. Aguilar Salinas; Luis A. Rodríguez; Cesar Hernandez-Alcaraz; Jaime Sepúlveda-Amor. Type 2 Diabetes in People of Mexican Origin: The Need for Collaborative Research and Action on Both Sides of the US-Mexico Border. *Global Health*. 2018 Aug 22;14(1):84.
8. Carrillo-Larco RM, Aparcana-Granda DJ, Mejia JR, Barengo NC, Bernabe-Ortiz A. Risk scores for Type 2 diabetes mellitus in Latin America: a systematic review of population-based studies. *Diabet. Med*. 2019. doi:10.1111/dme.14114
9. Griffin SJ, Little PS, Hales CN et al. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:164-171.

Prevención de la diabetes

4.1 ¿EN QUIÉN SE DEBE INTERVENIR PARA PREVENIR EL DESARROLLO DE DM2?

4.1.1 Cualquier persona que califique para escrutinio o tamización de diabetes tipo 2, debe ser intervenida no farmacológicamente.

Recomendación de consenso

4.2 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE INTERVENIR NO FARMACOLÓGICAMENTE PARA PREVENIR EL DESARROLLO DE DM2?

4.2.1 Se recomienda que en individuos con disglucemia pero sin diabetes (glucemia de ayuno anormal y/o intolerancia a la glucosa), se inicie una intervención estructurada de cambios en el estilo de vida en forma inmediata y persistente, basada en la obtención de metas específicas, que incluya pérdida moderada de peso y actividad física regular.

Recomendación AA

4.2.2 Se aconseja que a los individuos con riesgo de DM2 pero sin disglucemia, se les realice educación en relación a cambios terapéuticos en el estilo de vida, con el objetivo de alcanzar metas particulares.

Recomendación de consenso

4.2.3 Se deben tomar acciones que induzcan cambios favorables en el estilo de vida en individuos en riesgo de desarrollar diabetes.

Recomendación C

Justificación

Existe evidencia que demuestra que intervenciones estructuradas en pacientes con disglucemia reducen la incidencia de la diabetes. Se incluye en el término disglucemia a las personas con intolerancia a la glucosa y/o con glucemia de ayuno alterada. Se define como programa estructurado a la intervención multidisciplinaria detallada en aspectos nutricionales y de actividad física que tengan como meta conseguir una pérdida $\geq 5\%$ del peso corporal, una ingesta total de grasa inferior al 30% del total de energía consumida, una ingesta de grasa saturada menor del 10% del total de energía consumida, una ingesta de fibra de al menos 15 gramos por cada 1000 calorías consumidas, y actividad física moderada por lo menos 30 minutos cada día o por lo menos 150 minutos por semana divididos en 5 sesiones. En pacientes con disglucemia debe existir un énfasis en esta intervención no farmacológica para lograr la prevención de la diabetes, como terapia inicial costo-efectiva.

En un metaanálisis, se ha confirmado que los cambios terapéuticos en el estilo de vida con obtención de metas, previenen la progresión de intolerancia a

la glucosa a DM2; siendo la combinación de dieta y ejercicio más eficaz (Riesgo Relativo [RR]:

0.47) que el ejercicio (RR: 0.53) y la dieta (RR: 0.67) aisladamente¹. La puesta en marcha de programas que buscan replicar a nivel de atención primaria los lineamientos de los grandes estudios de prevención, han logrado emular parcialmente sus resultados². El reto persiste en la implementación de los programas a gran escala, con la misma calidad que la alcanzada en los estudios controlados. Se requiere la participación de personal paramédico e incluso pacientes para la coordinación de las intervenciones, manteniendo un precio aceptable. La educación individualizada o grupal se ha vinculado a mejoría del patrón alimentario, y a mayor lectura de las etiquetas de los alimentos³⁻⁸. Trastornos del sueño, anormalidades de la conducta alimentaria, la depresión, la ansiedad y otros trastornos afectivos interfieren con la implementación de los programas preventivos. Dichas anormalidades deben ser buscadas en forma intencionada antes del inicio de la intervención. El uso de algunas aplicaciones para el teléfono celular y/o programas a distancia (por internet) tienen un efecto leve en mejorar la adherencia al tratamiento y contribuyen a la pérdida de peso en algunos estratos de la población (p. ej., adolescentes y adultos jóvenes).

4.3 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE INTERVENIR FARMACOLÓGICAMENTE PARA PREVENIR EL DESARROLLO DE DM2?

4.3.1 Los siguientes medicamentos han demostrado reducir significativamente la incidencia de diabetes tipo 2 en personas con intolerancia a la glucosa: Metformina, acarbosa, orlistat, rosiglitazona, agonistas GLP-1, inhibidores de la DDPIV,

antagonistas SGLT-2 e insulina glargina. La pioglitazona ha demostrado lo mismo en mujeres con diabetes gestacional previa. Por consiguiente, todos ellos se pueden utilizar como parte de una estrategia de prevención de diabetes tipo 2.

Recomendación A

4.3.2 Los cambios intensivos en el estilo de vida han demostrado ser superiores al tratamiento farmacológico en todos los estudios en que se han comparado, por lo cual se recomienda que los medicamentos se reserven para casos especiales como jóvenes con un IMC muy alto, que no logran una reducción importante de peso, o cuando la disglucemia persiste a pesar del cambio estructurado en el estilo de vida durante 3 años.

Recomendación A

4.3.3 En individuos con obesidad con intolerancia a la glucosa puede considerarse la utilización de Orlistat, para reducir el riesgo y/o demorar la aparición de DM2.

Recomendación A

4.3.4 Se aconseja que el uso de fármacos se reserve para individuos que a pesar de tener una intervención estructurada para obtener cambios en el estilo de vida, persistan luego de seis meses con disglucemia (primordialmente con IHC, obesidad y edad menor a 60 años).

Recomendación B

4.3.5 Se aconseja que se prefiera a la metformina como la primera opción al considerar terapia farmacológica para prevenir o diferir el desarrollo de DM2, por ser segura, tolerable y económica.

Recomendación B

Justificación

La persistencia de prediabetes está asociada a una mala función de célula beta, menor secreción de insulina y mayor grasa visceral, por tanto se recomienda el uso de fármacos en casos que persistan con disglucemia (en especial IGT) a pesar de 6 meses de tener una intervención estructurada de cambios de estilo de vida no exitosa en particular en obesos menores de 60 años.

Disponemos de ensayos clínicos controlados de gran tamaño y buen diseño que han evaluado intervenciones farmacológicas en adultos para prevenir la progresión de IHC a diabetes. Actualmente existe evidencia en ese sentido para metformina, tiazolidinedionas, orlistat, inhibidores de alfa glucosidasas intestinales, agonistas GLP-1, inhibidores de la DPP-IV, inhibidores de SGLT-2 e insulina glargina⁹⁻¹⁶. Adicionalmente, los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-2) también han mostrado reducir el riesgo de desarrollar DM 2. En dos metaanálisis ha sido evaluada globalmente la efectividad de diferentes terapias, concluyendo que en pacientes con IHC, los medicamentos antidiabéticos reducen el riesgo de DM2 en 30%, mientras que el Orlistat lo reduce en un 56%, con números necesarios a tratar (NNT) de 10.8 para antidiabéticos y 5.4 para orlistat^{5,6}. Aun cuando son las terapias para obesidad las que parecen tener un efecto mayor, las tiazolidinedionas constituyen la terapia más eficaz en reducción numérica de nuevos casos de diabetes. Sin embargo se considera a la metformina como la primera opción, en caso de optar por terapia farmacológica, por ser más segura, económica y bien tolerada⁶.

Una dosis de 850 mg de metformina dos veces en el día, por un período de 2.8 años, disminuyó significativamente la progresión a diabetes en un 31%.

Los efectos fueron notorios en población menor de 60 años y en pacientes obesos con IMC igual o superior a 35 kg/m². Sin embargo estos efectos no persistieron al suspender el medicamento^{14,15}. La acarbosa en una dosis de 100 mg tres veces al día, durante 3.3 años de seguimiento, indujo una reducción de la progresión a diabetes del 25% (cuando los pacientes se incluyeron con base en un solo resultado anormal de la prueba de tolerancia a la glucosa) y del 36% (cuando existían dos pruebas anormales de tolerancia previas al inicio del medicamento)¹². El efecto de acarbosa también se pierde al suspender el medicamento. En un seguimiento de 2.4 años, la administración de pioglitazona a pacientes con IHC en una dosis de 45 mg al día, disminuyó el riesgo de progresión a DM2 en un 72% (particularmente más evidente en pacientes con IHC y GAA simultáneamente)¹³. En otros estudios con tiazolidinedionas, incluyendo también a pioglitazona, se ha hecho evidente que el efecto luego de la suspensión del medicamento parece persistir por un cierto tiempo posterior a la suspensión. La ganancia de peso y el edema son dos eventos adversos frecuentes con la utilización de estos fármacos, adicional al aumento del riesgo de fracturas y una mayor incidencia de cáncer de vejiga. La utilización de un programa intensivo de modificación del estilo de vida junto a 120 mg tres veces al día, en un grupo de sujetos obesos, redujo la incidencia de diabetes en 37%, una reducción exclusivamente atribuible al subgrupo de pacientes obesos con IHC¹⁴. El Programa de Prevención de Diabetes de Estados Unidos (DPP por sus siglas en inglés – Diabetes Prevention Program) fue replicado en sujetos asiáticos con IHC, y en un seguimiento de 30 meses, la metformina redujo la incidencia de DM2 en un 40.5% para un NNT de 6.9¹⁸.

En un subanálisis del DPP, la terapia con metformina fue capaz de reducir en un 50% la progresión a DM2 en las mujeres que tenían antecedente personal de diabetes mellitus gestacional en un embarazo

previo¹⁹. El impacto de metformina en este subgrupo fue comparable al obtenido con cambio terapéutico en el estilo de vida en la muestra completa. También en el DPP, un análisis post-hoc de los individuos que revirtieron de IHC a normoglucemia encontró que esos individuos tienen un menor riesgo de DM2 en el seguimiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ*. 2017 Jan 4;356:i6538.
- NICE Centre for Public Health Excellence 2011. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. Systematic review and meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57043/57043.pdf>.
- Aguilar-Salinas CA, Rodríguez HB, Oteyza EP. Prevention of diabetes in Mexico: pragmatic solutions for a complex problem. *Nutr Rev*. 2017 Jan;75(suppl 1):107-111.
- Venditti EM. Behavioral lifestyle interventions for the primary prevention of type 2 diabetes and translation to Hispanic/Latino communities in the United States and Mexico. *Int J Nutr Rev*. 2017 Jan;75(suppl 1):85-93.
- Polo-Oteyza E, Ancira-Moreno M, Rosel-Pech C, Sánchez-Mendoza MT, Salinas-Martínez V, Vadillo-Ortega F.. An intervention to promote physical activity in Mexican elementary school students: building public policy to prevent noncommunicable diseases. *Nutr Rev*. 2017 Jan;75(suppl 1):70-78.
- Gittelsohn J, Trude A. Diabetes and obesity prevention: changing the food environment in low-income settings. *Nutr Rev*. 2017 Jan;75(suppl 1):62-69
- Khunti K, Gavin JR 3rd, Boulton AJM, Blickstead R, McGill M, Ceriello A, Raz I, Sadikot S, Wood DA, Cos X, Kalra S, Das AK, Espinosa López C; Berlin Declaration Steering Group. The Berlin Declaration: A call to improve early actions related to type 2 diabetes. Why is primary care important? *Prim Care Diabetes*. 2018 Oct;12(5):383-392.
- Davis JN, Ventura EE, Shaibi GQ et al. Interventions for improving metabolic risk in overweight Latino youth. *Int J Pediatr Obes* 2010;5:451-5.
- Goran MI, Lane C, Toledo-Corral C et al. Persistence of Pre-Diabetes in Overweight and Obese. *Diabetes* 2008;57:3007-3012.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 2012;35:731-737.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364:1104-15.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin M et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Kempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
- Investigators O, Gilbert RE, Mann JF, Hanefeld M, Spinass G, Bosch J, et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia*. 2014;57(7):1325-31.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297.
- Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774-4779.
- Perreault L, Pan Q, Mather KJ et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012;379:2243-51.

4.4 ¿CUÁLES ACCIONES SON ÚTILES PARA PREVENIR LA DIABETES DESPUÉS HABER TENIDO DIABETES GESTACIONAL EN MUJERES LATINOAMERICANAS?

La promoción de la lactancia materna, las medidas para el retorno al peso previo al embarazo en el periodo posnatal, y la educación sobre el riesgo y estilo de vida saludable son acciones que reducen la incidencia de diabetes en este grupo. En ellas, el tratamiento farmacológico ofrece los mismos beneficios que lo descrito en la población en riesgo de diabetes. El reto mayor es identificar medidas que incrementen la adherencia a los servicios de salud, creando conciencia del riesgo y facilitando la implementación de las acciones preventivas.

Recomendación B

Justificación

La diabetes gestacional es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes que ocurren en el embarazo. Su incidencia se ha incrementado

notablemente en nuestra población por distintas razones, incluyendo la alta prevalencia de obesidad en nuestro entorno. En algunos estudios se ha documentado que puede afectar hasta el 18% de todos los embarazos²⁰. Los efectos deletéreos de la diabetes gestacional abarcan al producto y a la madre. Los efectos sobre la madre pueden ser a corto y a largo plazo, siendo los primeros el riesgo de preeclampsia, mayor riesgo de cesárea, trauma perineal, entre otros. A largo plazo se incrementa hasta en 7 veces el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, siendo varias de ellas diagnosticadas dentro de los primeros años después del parto. La mayoría de mujeres que presentan diabetes gestacional frecuentemente son normoglucémicas después del parto. Por ello, se recomienda actualmente que las mujeres con historia de diabetes gestacional se les realice una prueba de tolerancia oral a la glucosa entre 4 y 12 semanas después del parto, aunque puede realizarse una glucosa de ayuno si la primera no se encuentra disponible. Si la paciente es diagnosticada con prediabetes o diabetes, deberá de someterse a cambios el estilo de vida y tratamiento farmacológico que son útiles en cada una de estas enfermedades. Si la paciente tiene resultados normales de glucosa, debe hacerse énfasis de que el seguimiento debe ser de por vida, haciendo una evaluación bioquímica al menos cada 3 años, ya que el riesgo de nueva diabetes gestacional o diabetes tipo 2 es a largo plazo (2)²¹.

BIBLIOGRAFÍA

20. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
21. American Diabetes Association . 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S165.

4.5 ¿CUÁLES SON LAS TECNOLOGÍAS ÚTILES PARA LA ADOPCIÓN DE UN ESTILO DE VIDA SALUDABLE APLICABLES EN LA POBLACIÓN GENERAL ADULTA LATINOAMERICANA?

4.5.1 ¿Debería usarse telemedicina en combinación de la atención habitual para mejorar la atención de los pacientes con diabetes?

La telemedicina aumenta la efectividad del cuidado habitual para el control de los niveles de glucosa; también ha demostrado mejorar los niveles de presión arterial sistólica y diastólica en los pacientes con diabetes. Por lo tanto, la telemedicina puede mejorar la eficacia clínica del manejo de esta enfermedad.

Recomendación B

4.5.2 ¿Debería usarse mensajes de texto breves y correos electrónicos en combinación con la terapia habitual para pérdida de peso y mantenimiento del peso perdido en pacientes con obesidad y sobrepeso?

Pueden usarse intervenciones basadas en la tecnología, como los mensajes de texto, para mejorar la adherencia de cambios en el estilo de vida y lograr pérdida de peso. Ello disminuye el riesgo de desarrollar diabetes y mejorar el control glucémico de la diabetes. Estas estrategias deberán de usarse en aquellos pacientes que tengan experiencia con el uso del teléfono celular.

Recomendación B

Justificación

Los cambios en el estilo de vida son el pilar fundamental para la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles, incluyendo diabetes. Sin embargo, con frecuencia se logran metas subóptimas en el manejo de la dieta, la actividad física, el uso del tabaco, la obesidad, ingesta de alcohol, entre otros²². Se ha hecho necesario investigar estrategias de largo alcance, generalizables y eficaces que permitan su implementación a largo plazo. Se han investigado distintas tecnologías que han mostrado resultados promisorios por su bajo costo como el uso de telemedicina, mensajes de texto breves y correos electrónicos, pueden usarse en múltiples escenarios incluyendo países en vías de desarrollo y subdesarrollados, también han mostrado capacidad de realizar cambios y mejoras en el tiempo real. Sin embargo, la calidad de la evidencia es moderada

debido a que la mayoría de estudios son cortos, han sido realizados en países desarrollados y suelen incluirse a personas voluntarias que están motivadas para realizar cambios en el estilo de vida²³. Es conveniente realizar mayor investigación a largo plazo en nuestra población para saber si estas estrategias pueden ser generalizables para Latinoamérica.

BIBLIOGRAFÍA

22. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, Daniels SR, Franch HA, Jacobs DR Jr, Kraus WE, Kris-Etherton PM, Krummel DA, Popkin BM, Whitsel LP, Zakai NA; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on the Kidney in Cardiovasc. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:1514-1563.
23. Kaakinen P, Kyngäs H, Kääriäinen M. Technology-based counseling in the management of weight and lifestyles of obese or overweight children and adolescents: A descriptive systematic literature review. *Inform Health Soc Care*. 2018 Mar;43(2):126-141.

Control clínico y metabólico de la diabetes tipo 2

5.1 ¿CUÁL DEBE SER LA META DE PESO CORPORAL PARA UNA PERSONA CON DM2?

5.1.1 Toda persona con diabetes mellitus tipo 2 debe tener un peso correspondiente a un índice de masa corporal (IMC) entre 18.5 y 25 kg/m². Si esto no es posible a mediano plazo, la persona con obesidad debe disminuir al menos un 10% de su peso corporal en el primer año de tratamiento.

Recomendación B

El IMC se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros elevada al cuadrado y se reporta en kg/m².

Justificación

La Organización Mundial de la Salud estableció los criterios diagnósticos para obesidad y sobrepeso con base en la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y el desarrollo de morbilidad o mortalidad prematura. El diagnóstico de obesidad se estableció a partir de un IMC de 30 kg/m², y a partir de un IMC de 25 kg/m², el de sobrepeso¹. En dos estudios citados en ese reporte alrededor del 64% de los casos de diabetes en los hombres y el 74% en las mujeres se hubieran evitado si ningún sujeto hubiera tenido un IMC superior a 25 kg/m². Ya en personas con diabetes recién diagnosticada y con un IMC superior a 25 kg/m², la supervivencia se prolonga

hasta 12 meses con una pérdida de 3 a 4 kg durante el primer año². Como prueba de concepto, la reducción promedio de peso de más de 25 kg que se obtiene con cirugía bariátrica logra que alrededor del 40% de las personas con diabetes alcancen una A1c menor de 6% al cabo de un año, comparado con apenas un 12% de aquellos que perdieron en promedio 5 a 6 kg con tratamiento no quirúrgico³. En el estudio Look AHEAD los pacientes con diabetes que fueron sometidos a intervención intensiva del estilo de vida perdieron en promedio 8.6% del peso corporal en el primer año (6.2% durante los 4 años) con lo cual mejoró significativamente el control de la glucemia, la presión arterial, el colesterol HDL y los triglicéridos plasmáticos⁴.

5.2 ¿CUÁL DEBE SER LA META DE PERÍMETRO DE CINTURA PARA UNA PERSONA CON DM2?

5.2.1 Para hombres y mujeres latinoamericanos, el perímetro de cintura debe ser menor a 94 cm y 90 cm, respectivamente.

Recomendación B

Justificación

Prácticamente toda persona con un IMC mayor de 30 kg/m² tiene obesidad abdominal y por consiguiente se puede considerar que tiene también

exceso de grasa visceral. Las personas con un IMC inferior, inclusive en el rango normal, pueden tener exceso de grasa de predominio visceral que se puede identificar mediante la medición del perímetro de cintura.

Este procedimiento debe hacerse con el sujeto en posición de pie, colocando la cinta métrica alrededor de la cintura en posición paralela al piso y pasando por el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca anterosuperior de ambos lados. La medida se debe tomar dos veces mientras el sujeto se encuentra al final de la espiración normal. El único estudio de pruebas diagnósticas que ha evaluado puntos de corte para obesidad abdominal en población latinoamericana, comparando el área de tejido adiposo visceral (TAV) con el perímetro de cintura encontró que los puntos de corte recomendados tenían la mayor sensibilidad y especificidad para discriminar un exceso de TAV⁵.

5.3 ¿CUÁL DEBE SER LA META DE CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DM2?

5.3.1 La meta general de A1c en pacientes con diabetes tipo 2 debe ser menos de 7.0%.

Recomendación A

5.3.2 En pacientes de menos de 60 años de edad, reciente diagnóstico y sin comorbilidades importantes, se puede considerar una meta de 6.5%.

Recomendación de consenso

5.3.3 En el adulto mayor con deterioro funcional importante y/o comorbilidades que limitan la expectativa de vida, se puede considerar una meta de A1c hasta 8.0%

Recomendación C

Justificación

El estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), un estudio que incluyó pacientes de 62 años de edad en promedio, no encontró ningún beneficio en llevar los niveles de A1c a menos de 6%. De hecho, el estudio ACCORD encontró un incremento en la mortalidad alcanzando esta meta en estos pacientes⁶. En esa misma línea, el estudio VADT (Veterans Administration Diabetes Trial) no halló ningún beneficio significativo en reducción global de eventos micro o macrovasculares con la reducción de 1.5 puntos porcentuales de hemoglobina glucosilada, en pacientes de 60 años de edad promedio⁷. En contraste, el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), que trazó una meta de 6.5% para la A1c, y que incluyó pacientes con una diabetes de menor duración que ACCORD (8 versus 10 años), encontró una reducción de eventos macro y microvasculares combinados⁸. Sin embargo, el estudio de seguimiento del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) halló una reducción de los eventos macrovasculares con el tratamiento intensivo, que solo se manifestó 10 años después de finalizado el estudio⁹. Esto a pesar de que las diferencias de hemoglobina glucosilada entre el grupo intensivo y el convencional se perdieron un año después de finalizado el estudio, poniendo de manifiesto lo importante de la consecución oportuna del control glucémico.

Un metaanálisis de grandes ensayos clínicos controlados enfocados a definir el nivel óptimo de control glucémico en diabetes tipo 2¹⁰, que incluyó más de 27,000 pacientes en 4 estudios (ACCORD, ADVANCE, UKPDS y VADT), encontró un efecto diferencial, de suerte que un control intensivo de la glucemia solo brinda reducciones de eventos macrovasculares en pacientes sin enfermedad cardiovascular previa (RR: 0.84; IC 95%: 0.74-0.94). También en un

subestudio del VADT que clasificó a los pacientes de acuerdo a su índice de calcio coronario, quienes tenían enfermedad aterosclerótica coronaria más avanzada (índice Agatston mayor de 100), no tuvieron beneficio cardiovascular con el control glucémico intensivo, mientras que quienes tenían un índice Agatston menor de 100 sí lo tuvieron¹¹.

Los pacientes de edad avanzada parecen ser un grupo especial en cuanto a metas de control glucémico. En un análisis de pacientes en hogares para ancianos, pacientes de 80 años de edad promedio tuvieron una menor incidencia de deterioro funcional o muerte a 2 años cuando su A1c se encontró entre 8 y 9%, que cuando se encontró entre 7 y 8%¹².

5.4 ¿CUÁL ES EL BENEFICIO DEL AUTOMONITOREO GLUCÉMICO EN PERSONAS CON DM2?

5.4.1 En personas con diabetes tipo 2 que no requieren insulina, se recomienda el automonitoreo glucémico cuando están iniciando o ajustando la medicación, cuando se presentan situaciones intercurrentes que puedan descompensar el control glucémico, y cuando deseen entender mejor los factores asociados con las oscilaciones de su glucemia.

Recomendación A

5.4.2 En pacientes con diabetes tipo 2 no usuarios de insulina y con situaciones especiales, el automonitoreo glucémico es recomendable.

Recomendación de consenso

5.4.3 En pacientes con diabetes usuarios de insulina, el automonitoreo es una parte esencial en el tratamiento de su enfermedad y debe emplearse.

Recomendación C

5.4.4 La frecuencia e intensidad del autocontrol debe estar relacionada con la progresión en el tratamiento de la DM2 y la situación clínica particular del paciente.

Recomendación de consenso.

5.4.5 La educación en autocontrol es parte fundamental del módulo de educación que requiere todo paciente con diabetes.

Recomendación de consenso.

5.4.6 El automonitoreo de la glucemia (AMG) constituye un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con diabetes que usan insulina. El automonitoreo le permite a los pacientes que no reciben insulina evaluar su respuesta al tratamiento y conocer si han alcanzado las metas de control glucémico. Este procedimiento, para ser de utilidad, debe formar parte de un programa integral de automanejo por el paciente, que aproveche la inmediatez de la información obtenida con este método para ajustar las medidas terapéuticas y motivarlo a participar activa y responsablemente en el manejo de su enfermedad. Las desventajas del AMG que hay que valorar frente a estos beneficios son su costo y las molestias que sufre el paciente.

Recomendación A

Justificación

Existen situaciones en las cuales el uso del automonitoreo glucémico es obligatorio, como en usuarios de insulina, en quienes el ajuste de la dosis debe realizarse en base a los resultados de tal control. En muchos otros pacientes el automonitoreo puede ser útil, dado que permite mejorar la hemoglobina A1c, identificar y tratar hipoglucemia y ajustar el plan nutricional y de actividad física. La educación para su realización apropiada, en cuanto a técnica,

frecuencia e interpretación de resultados, es fundamental para su utilización.

En un metaanálisis¹³ que incluyó 3270 pacientes, se encontró que el autocontrol glucémico indujo una reducción pequeña pero estadísticamente significativa de la A1c (-0.31%), comparado con los grupos sin autocontrol, además demostró una mayor probabilidad en la detección de hipoglucemias (RR: 2.1). En otro metaanálisis de estudios con seguimiento de pacientes entre 6 y 12 meses, el efecto del automonitoreo fue también pequeño¹⁴. Para muchos, estos resultados no son convincentes para el uso generalizado del automonitoreo en pacientes con diabetes no usuarios de insulina¹⁵. En pacientes con mal control metabólico, la práctica de automonitoreo estructurado a 12 meses se acompañó de una reducción significativa de la A1c de -1.2%¹⁶. Otra ventaja que se ha observado en asocio con el automonitoreo glucémico ha sido una reducción del riesgo cardiovascular a 10 años utilizando el modelo de predicción del UKPDS¹⁷.

En cuanto a la frecuencia, en pacientes con diabetes no usuarios de insulina no se han encontrado diferencias en control glucémico con una mayor intensidad del autocontrol¹⁸. Es aconsejable por tanto que tanto la frecuencia como la intensidad del autocontrol, estén relacionadas con la progresión de la enfermedad y la complejidad del tratamiento¹⁹.

En pacientes usuarios de insulina el automonitoreo es siempre mandatorio, la intensidad del mismo, horarios y frecuencia deben ser guiados por la complejidad de los esquemas insulínicos utilizados en cada paciente en particular.

En nuestra región existe información insuficiente para estimar la relación costo-beneficio del automonitoreo. Pese a ello, debe ser mandatorio para todo proveedor de servicio que incluya los costos de los materiales requeridos en la medición de la glucemia capilar en el presupuesto asignado al manejo de los casos que requieren insulina en su tratamiento.

El ingreso de los sistemas de medición continua en el mercado de la región aumenta las opciones para llevar a cabo el automonitoreo. Su uso debe limitarse a los casos tratados con insulina, en especial aquellos con hipoglucemias frecuentes y/o severas. Su costo y corta duración son las limitantes para su empleo.

El automonitoreo le permite a los pacientes que no reciben insulina evaluar su respuesta al tratamiento y conocer si han alcanzado las metas de control glucémico. Las desventajas del AMG que hay que valorar frente a estos beneficios son su costo y las molestias que sufre el paciente.

TABLA 5.1. Recomendaciones para automonitoreo. Ejemplos de situación especial: cambio en el tratamiento farmacológico, enfermedad intercurrente, riesgo o presencia de hipoglucemias, A1c fuera de meta, esquema de tratamiento complejo. También circunstancias ocupacionales (manejo de maquinaria o vehículos), cambios abruptos de estilo de vida (viajes, ejercicio extremo).

Exclusivamente insulina		Tipo de terapia		
		Exclusivamente antidiabéticos orales	Antidiabéticos orales e insulina basal	Exclusivamente insulina
Paciente en situación especial	No	Opcional	Recomendado	Necesario
	Si	Recomendado	Necesario	Necesario

5.5 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE REALIZAR EVALUAR LA RETINA EN UNA PERSONA CON DM2?

5.5.1 Toda persona con diabetes tipo 2 debe ser evaluada al momento del diagnóstico por un oftalmólogo, con dilatación de pupilas para estudio de la retina.

Recomendación de consenso

5.5.2 Si se dispone de una cámara para fotografía de fondo de ojo no midriática, este debe ser el método de elección para el escrutinio de la retinopatía con el fin de remitir al oftalmólogo solamente los casos positivos, los dudosos y los que tengan interferencias que hagan imposible la lectura de las fotografías.

Recomendación B

5.5.3 Si el examen de retina es normal, se debe repetir a los dos años, excepto si aparecen síntomas visuales antes de ese lapso.

Recomendación B

5.5.4 Ante cualquier hallazgo sugestivo de retinopatía en una foto no midriática de retina, es preferible remitir el paciente a un examen completo hecho por un oftalmólogo. Los primeros hallazgos suelen limitarse a la presencia de puntos rojos (microaneurismas o microhemorragias).

Recomendación de consenso

Justificación

Las personas con diabetes tipo 2 pueden llevar varios años con la enfermedad encubierta y por lo tanto pueden tener ya una retinopatía diabética al momento del diagnóstico. En el UKPDS el 36% de los pacientes con DM2 recién diagnosticada tenían

retinopatía²⁰. En México la cifra fue del 15%, similar a lo encontrado recientemente en Escocia (19.3%) donde menos del 2% de los pacientes requirieron remisión al especialista²¹. Sin embargo la proporción de pacientes que no son examinados al momento del diagnóstico va del 40% a más del 90%. La sensibilidad y especificidad de la oftalmoscopia indirecta sin dilatación de pupila son pobres, especialmente si no la hace un especialista y la disponibilidad de oftalmólogos es insuficiente para examinar a todos los pacientes recién diagnosticados. Es aceptable espaciar el examen cada 2 a 3 años si hay uno previo normal y se ha tenido un control glucémico adecuado²². La fotografía de retina con cámara no midriática permite la detección de retinopatía con una sensibilidad hasta del 98% y una especificidad hasta el 100%²³. Este examen puede ser realizado por un técnico y evaluado a distancia por un especialista (mediante la lectura de las fotografías enviadas por medio electrónico).

El escrutinio anual de la retinopatía diabética es costo-efectiva comparada con no hacerla, aunque deja de ser costo-efectiva si se compara con la que se hace cada 2 años. El escrutinio con cámara no midriática y lectura a distancia reduce el costo si se compara con la visita al oftalmólogo.

5.6 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE EVALUAR LA FUNCIÓN RENAL EN UNA PERSONA CON DM2?

5.6.1 A toda persona adulta con diabetes tipo 2 se le debe evaluar la función renal anualmente desde el momento del diagnóstico mediante la medición de la creatinina sérica y el cálculo de la tasa de filtración glomerular usando la fórmula del estudio MDRD (Modified Diet for Renal Disease). Se prefiere esta fórmula porque ha sido suficientemente validada en pacientes con

diabetes tipo 2. Esto es independiente de la presencia o no de microalbuminuria.

Recomendación B

5.6.2 Además de calcular la tasa de filtración glomerular, se debe medir anualmente la albuminuria, para fines de identificación y clasificación de la nefropatía diabética. La detección de la albuminuria puede hacerse estimando la relación albumina/creatinina en una muestra al azar o midiendo su concentración en una recolección de orina de 24 horas.

Recomendación B

Tasa filtración glomerular (MDRD)=
 $186 \cdot (\text{creatinina sérica en mg/dL})^{-1.154} \cdot$
 $(\text{Edad en años})^{-0.203} \cdot (0.742 \text{ si es mujer}) \cdot$
 $(1.210 \text{ si es de raza negra}).$

El valor se reporta en ml/min/1.73 m² de superficie corporal.

Se puede calcular en: www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr.cfm

Las personas con diabetes tipo 2 pueden llevar varios años con la enfermedad encubierta y por lo tanto pueden tener nefropatía diabética al momento del diagnóstico. Además puede haber deterioro de la función renal por otra causa diferente a la diabetes como la hipertensión arterial o infecciones repetidas. La tasa de filtración glomerular (TFG) calculada por la fórmula de MDRD está validada en personas con DM2 y es especialmente confiable cuando la falla renal está en la etapa 3 o superior (TFG \leq 60 ml/min). En las etapas 1 y 2 de la insuficiencia renal la ecuación puede subestimar la TFG, pero no se asocia con nefropatía diabética mientras no haya albuminuria. Las etapas de la enfermedad renal crónica con base en la TFG fueron establecidas por la National Kidney Foundation y actualmente son utilizadas mundialmente²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. World Health Organization, Geneva, 1998.
2. Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS et al. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990;7:228-233.
3. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
4. The Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus. four-year results of the look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-1575.
5. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diab Res Clin Pract* 2011;93:243-247.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes: The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
7. Duckworth W, Abaira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The ADVANCE collaborative group. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
10. Control Group, Turnbull FM, Abraira C et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-2298.
11. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans' affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009;58:2642-2648.
12. Yau CK, Eng C, Cenzer IS et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1215-1221.
13. Allemann S, Houriet C, Diem P et al. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2903-2913.
14. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005060.
15. Farmer AJ, Perera R, Ward A et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *Br Med J* 2012;344:e486.
16. Stephens JW, Carman JE, Brooks CJ et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1c levels in poorly controlled, noninsulin - treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:262-267.
17. Chidum E, Agbai D, Fidelis O et al. Self-monitoring of blood glucose improved glycaemic control and 10-year coronary heart disease risk profile of type2 diabetic patients. *Chin Med J* 2011;124:166-171.
18. Allemann S, Houriet C, Diem P et al. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2903-2913.
19. Schnell O, Alawi H, Battelino T et al. Addressing schemes of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: A European perspective and expert recommendations. *Diabetes Technol Ther* 2011 Sep;13:959-65.

20. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D et al. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland. *Diabetologia* 2012;55: 2335-2342.
21. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ, Milanese MF, Peña BN, Ghersi HA, Bote PL, Nano ME, Silva JC. Causes of blindness and visual impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol.* 2012 Mar-Apr;57(2):149-77
22. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica.* 2019 Aug 13:1-12
23. Piyasena MMPN, Yip JLY, MacLeod D, Kim M, Gudlavalleti VSM. Diagnostic test accuracy of diabetic retinopathy screening by physician graders using a hand-held non-mydiatic retinal camera at a tertiary level medical clinic. *BMC Ophthalmol.* 2019 Apr 8;19(1):89.
24. Lim LL, Lau ESH, Kong APS, Davies MJ, Levitt NS, Eliasson B, Aguilar-Salinas CA, Ning G, Seino Y, So WY, McGill M, Ogle GD, Orchard TJ, Clarke P, Holman RR, Gregg EW, Gagliardino JJ, Chan JCN. Aspects of Multicomponent Integrated Care Promote Sustained Improvement in Surrogate Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2018 Jun;41(6):1312-1320. doi: 10.2337/dc17-2010.
25. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):850-86.

5.7 ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS QUE SIRVEN PARA MEJORAR LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN CLÍNICA DE PERSONAS CON DM2 APLICABLES EN LATINOAMÉRICA?

Intervenciones dirigidas a promover y apoyar metas concretas como el automanejo por medio de la comunicación personal o por telemedicina tuvieron resultados beneficiosos consistentes.

Recomendación B

Las intervenciones dirigidas a los profesionales que resultaron más efectivas fueron las auditorías y las estrategias de *feedback*. Las intervenciones que exploraron nuevos modelos de atención o modificaciones en la composición del equipo de atención son positivas.

Recomendación B

Justificación

Las estrategias propuestas para mejorar la calidad de la atención de los diabéticos pueden agruparse

en las que apoyan a los pacientes en la adopción de conductas saludables y a la adherencia al tratamiento, las dirigidas a la capacitación del personal de la salud y las que se proponen modificar los sistemas de salud²⁵⁻³⁰. Los mensajes informativos y recordatorios para los pacientes y para el personal de la salud ha sido tratado mayormente en artículos de opinión y revisiones narrativas enfocadas a los aspectos psicológicos, de ciencias sociales y metodológicos, que evaluaron desenlaces operativos, actitudes y cambios en el estilo de vida. Los estudios que evaluaron desenlaces clínicos, principalmente el control glucémico, mostraron resultados inconsistentes, escasos o nulos. Las intervenciones dirigidas a promover y apoyar metas concretas como el automanejo por medio de la comunicación personal o por telemedicina tuvieron resultados beneficiosos consistentes. Las intervenciones dirigidas a los profesionales que resultaron más efectivas fueron las auditorías y las estrategias de *feedback*. Las intervenciones que exploraron nuevos modelos de atención o modificaciones en la composición del equipo de atención fueron en general positivas. Falta por determinar la utilidad clínica y su efectividad con relación a los costos de los pequeños efectos que se alcanzan con su aplicación. Resulta interesante que prácticamente todos los artículos incluidos en los metaanálisis muestran resultados beneficiosos en mayor o en menor medida, lo que plantea la posibilidad de un reporte selectivo. En la base de la mayoría de las estrategias ensayadas está la tecnología electrónica para la información y la comunicación. Se plantea que constituye un medio potencialmente económico para mejorar la atención de los diabéticos, pero no hay suficiente evidencia que apoye este planteamiento. La naturaleza de las estrategias de atención revisadas implica que el paciente y el personal de la salud estén conscientes de que reciben o administran una determinada intervención, por lo que resulta imposible el doble cegamiento que requieren estas investigaciones.

La evidencia recolectada no permite identificar estrategias particulares para mejorar la atención del diabético aplicables directamente a la población de Latinoamérica. Sin embargo, destaca el programa del Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes (CAIPADi)³¹, basado en el empoderamiento del paciente y la sistematización de las acciones de los profesionales de la salud (tabla 5.2). En cada consulta se evalúan las barreras para lograr la adherencia terapéutica usando cuestionarios validados, se hace una búsqueda intencionada de depresión y otros trastornos del afecto, la conducta alimentaria o del sueño. Se analizan las creencias y conocimientos que tiene el paciente sobre la enfermedad y se implementan acciones específicas para resolver las barreras para lograr la adherencia terapéutica. El paciente es instruido sobre los indicadores de control metabólico que debe medir en casa y las acciones que debe tomar en caso de encontrarse fuera de los objetivos terapéuticos. El programa contiene un componente de telemedicina con el que el paciente tiene acceso al equipo de salud en forma permanente. Con ello, se reduce la asistencia a los servicios de urgencias y las hospitalizaciones. Además, los pacientes acuden acompañados de un familiar (preferentemente, la persona que decide la elección de los alimentos en casa) para buscar el apoyo de su núcleo familiar.

En nuestra región se puede encontrar una gran diversidad en el tipo, la cantidad, el nivel de cobertura de los servicios de salud y en la calidad de la atención médica, en el entrenamiento del personal y en las características socio culturales de los pacientes. Algunos incluyen la entrevista motivacional (recurso deseable en los profesionales de la salud que atienden a las personas con diabetes), terapia grupal, la inclusión de miembros de la comunidad entrenados como facilitadores del tratamiento o ludoterapia. Este mosaico de particularidades impide proponer recomendaciones simples, concretas,

aplicables a todos los casos, tal como se espera de unas guías para la práctica médica. La información recolectada nos permite proponer como estrategia global promover iniciativas locales que incluyan un diagnóstico inicial del estado de la atención del diabético y la detección de las limitaciones y oportunidades del sistema en uso, con el objetivo de diseñar estrategias basadas en esta información para optimizar el sistema de asistencia con apoyo al paciente, para que pueda asumir una actitud informada y responsable ante el tratamiento de su enfermedad. Este programa debe incluir la capacitación de todo el personal de asistencia para que esté en condiciones de aplicar dichas estrategias. Finalmente, el desempeño de las unidades de atención debe ser medida en forma sistemática. Se recomienda el empleo de los indicadores propuestos por la NCQA (National Committee for Quality Assurance)³².

TABLA 5.2. Acciones indispensables a implementar al menos una vez al año

Acciones médicas
Identificar motivo principal de consulta
Revisión bucal y de pies
Revisión de los resultados de los exámenes de laboratorio (glucosa, HbA _{1c} , perfil de lípidos, índice albumina /creatinina)
Revisión del tratamiento hipoglucemiantes, hipolipemiente, antihipertensivo y uso de antiagregantes plaquetarios
Suspensión del tabaquismo
Acciones sobre el estilo de vida
Abordaje de las barreras que impiden el apego
Adecuación de la alimentación y la actividad física
Reducir el tiempo dedicado al sedentarismo
Acciones sobre la salud mental
Búsqueda intencionada de depresión, ansiedad y trastornos de la conducta alimentaria
Identificar la etapa de motivación y estados de duelo
Acciones educativas
Evitar hipoglucemias
Reconocimiento por el paciente de los objetivos terapéuticos, de las acciones de escrutinio y prevención de complicaciones crónicas

TABLA 5.3. Indicadores usado por NCQA (National Committee for Quality Assurance) para evaluar la calidad de la atención de la diabetes

Parámetro	Meta (% casos atendidos)	Puntos
HbA1c <9%	≤15%	12
HbA1c <8%	65%	8
HbA1c <7%	40%	5
Presión arterial ≥ 140/90	≤35%	15
Presión arterial > 130/80	25%	10
Colesterol LDL > 130 mg/dl	≤35%	10
Colesterol LDL 100 mg/dl	50%	10
Evaluación oftalmológica	60%	10
Revisión de los pies	80%	5
Evaluación albuminuria	85%	5
Suspensión tabaquismo	85%	10
Puntos para certificación		75

BIBLIOGRAFÍA

26. Sapkota S, Brien J-AE, Greenfield JR, Aslani P. A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes—Components of Interventions. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e01285.
27. Lepard MG, Joseph AL, Agne AA, Cherrington AL. Diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes living in rural areas: a systematic literature review. *Curr Diab Rep*. junio de 2015; 15(6):608.
28. Thepwongsa I, Kirby C, Schattner P, Shaw J, Piterman L. Type 2 diabetes continuing medical education for general practitioners: what works? A systematic review. *Diabet Med*. diciembre de 2014;31(12): 1488-97.
29. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Mann AS, Lys J, Skidmore B, Sibley KM, et al. Behavior change interventions and policies influencing primary healthcare professionals' practice—an overview of reviews. *Implement Sci*. 05 de 2017;12(1):3.
30. Wiysonge CS, Paulsen E, Lewin S, Ciapponi A, Herrera CA, Opiyo N, et al. Financial arrangements for health systems in low-income countries: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 de 2017;9:CD011084.
31. Ali SM, Giordano R, Lakhani S, Walker DM. A review of randomized controlled trials of medical record powered clinical decision support system to improve quality of diabetes care. *Int J Med Inform*. 2016; 87:91-100.
32. Hernández-Jiménez S, García-Ulloa AC, Bello-Chavolla OY, Aguilar-Salinas CA, Kershenobich-Stalnikowitz D; Group of Study CAIPaDi. Long-term effectiveness of a type 2 diabetes comprehensive care program. The CAIPaDi model. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 May;151: 128-137.
33. Brown CM, Cronholm PF, Wright J, Warning WJ 2nd, Radosh L, Gabbay R. A collaborative approach to achieving NCQA PCMH recognition within family medicine residency practices. *Fam Med*. 2014 Jan;46(1):19-27.

Educación del paciente con diabetes tipo 2

6.1 ¿CUÁL ES EL MODELO DE EDUCACIÓN MÁS EFECTIVO EN DM2?

6.1.1 El paciente con diabetes tipo 2 debe entrar en un programa educativo estructurado desde el momento del diagnóstico. Si no está disponible en el lugar de atención, debe ser remitido al lugar más próximo donde esté disponible.

Recomendación de consenso

6.1.2 El programa educativo debe incluir sesiones grupales de 5 a 10 personas y debe ser dictado por un profesional de salud, preferiblemente un educador en diabetes certificado.

Recomendación B

6.1.3 El programa educativo debe incluir todos los rubros mostrados en la tabla 6.1. La intervención debe resultar en que el paciente conozca su enfermedad y se empodere para lograr el autocontrol. Las acciones deben ajustarse a la etapa de motivación del paciente. Educar es más que informar.

Recomendación B

Justificación

En la tabla 6.2 (apéndice) se resumen las principales revisiones sistemáticas recientes sobre intervenciones educativas en personas con diabetes mellitus tipo 2. En su mayoría son cortas (hasta 2 años) y al compararlas con la práctica usual demuestran ser

efectivas para reducir significativamente la A1c hasta un 1.4% y en algunos casos para reducir también el peso y la presión arterial y para mejorar adherencia y calidad de vida. Las intervenciones más exitosas son las grupales, impartidas por un educador en diabetes y con participación activa de los pacientes que se puede mantener en forma presencial o por medios electrónicos. Los programas educativos deben ser estructurados y pueden tener un contenido variado dirigido a lograr autocuidado, adherencia al tratamiento y cambios en el estilo de vida. Estos últimos deben incluir incremento de la actividad física pero siempre acompañado de modificaciones en la dieta.

6.2 ¿CUÁL ES LA DURABILIDAD DEL EFECTO OBTENIDO MEDIANTE UN PROGRAMA EDUCATIVO EN DM2?

6.2.1 Un programa bien estructurado puede tener una durabilidad del efecto de más de 2 años. Durante los primeros seis meses se recomiendan contactos semanales o al menos varios contactos mensuales. Sin embargo la educación debe ser un componente fundamental del manejo de la diabetes durante toda la vida del paciente.

Recomendación B

6.2.2 Se deben buscar incentivos para evitar la deserción con el fin de maximizar el efecto de la intervención educativa.

Recomendación B

Tabla 6.1. Programa básico de educación en diabetes

Sesión	Tema	Contenidos	Objetivo
Sesión 1	Entrevista y generalidades de diabetes	<ul style="list-style-type: none"> – Entrevista – Generalidades de diabetes *Pedir al paciente que lleve en su siguiente consulta su medidor de glucosa y baumanómetro.	Detectar las faltas de información en el paciente y la etapa en la que se encuentra para determinar la estrategia a seguir. *Fortalecer en el paciente que la diabetes es una enfermedad de autocuidado. – Evaluar si requiere envío a psiquiatría.
Sesión 2	Monitoreo: – Metas control: (glucosa, presión, lípidos) – Hipoglucemia – Hiperglucemia – Regla de los 15	<ul style="list-style-type: none"> – Monitoreo (frecuencia, tipo e indicaciones) Saber actuar: – Signos y síntomas de hipo e hiperglucemia. – Regla de los 15. 	<ul style="list-style-type: none"> – Entrenar en un adecuado monitoreo (trabajar en la aceptación de su realización por parte del paciente) – Entrenar en el manejo de una hipoglucemia e hiperglucemia y manejo adecuado de regla de los quince.
Sesión 3 (Individual y grupal)	Individual: Técnica de aplicación insulina/Medicamentos Grupal: mitos y realidades de la insulina	<ul style="list-style-type: none"> – Conteo de carbohidratos – Practicar la técnica correcta de la aplicación de insulina. 	Desarrollar en el paciente las habilidades y destrezas necesarias para la auto aplicación de insulina o el uso de los medicamentos
Sesión 4	– Alimentación saludable (grupal de conteo de carbohidratos)	<ul style="list-style-type: none"> – Identificación de los grupos – Lectura de etiquetas – Recetas – Comiendo fuera de casa 	Selección de un desayuno y comida correcto
	– Cuidado de los pies – Cuidado de los dientes	Exploración y cuidados de los pies.	Sesión práctica de revisión de los pies
	– Enfermedad Renal (NKDEP)	<ul style="list-style-type: none"> – Qué son los riñones y cómo funcionan – Pruebas para detectar la ERC – Generalidades de alimentación – Alternativas de tratamiento. 	Identificación de los alimentos ricos en sodio
	– Actividad física	<ul style="list-style-type: none"> – Rutina de ejercicios – Beneficios del ejercicio – Control de glucosa en relación al ejercicio. 	Diseñar con el paciente un programa de actividad física de una semana Estimar la frecuencia cardiaca objetivo del caso
	– Días de enfermedad – Botiquín de emergencias – Alcohol y tabaco – Embarazo y anticoncepción	Qué hacer en días de enfermedad y cómo tener un botiquín de emergencias en diabetes. Cuidado del consumo de alcohol y tabaco.	Referencia a un programa de suspensión de tabaco y/o alcohol Resolver una situación teórica de un día de enfermedad

Justificación

Existen pocos estudios clínicos que demuestren la efectividad de las intervenciones educativas a largo plazo (ver tabla 6.3 (apéndice)). Se han reportado seguimientos de hasta 5 años que demuestran un menor deterioro del control de la glucemia con efectos favorables adicionales sobre el peso y la presión arterial. Sin embargo la deserción de los programas oscila entre el 25 y el 33%. En el estudio Look AHEAD cuyo tamaño de muestra está calculado para demostrar

reducción de eventos cardiovasculares con intervención intensiva del estilo de vida dirigida a perder y mantener la pérdida de al menos un 7% del peso corporal, y a incrementar la actividad física en personas con DM2, a los 4 años se obtuvo una pérdida promedio de alrededor de 6 kg con mejoría de otros parámetros clínicos. Por lo tanto se puede esperar una durabilidad de efecto de la intervención que supere los 2 años y llegue a 4 o 5 años. Sin embargo, en la mayoría de los estudios el programa educativo incluyó una intervención inicial estructurada por 6 a 24 meses.

6.3 ¿CUÁLES SON LOS MÉTODOS ÚTILES PARA MEDIR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PERSONAS CON DM2 APLICABLES EN LATINOAMÉRICA?

6.3.1 Se recomienda incluir un método de medición de la adherencia terapéutica en cada visita que tengan los pacientes con diabetes. Existen varios métodos para medirla, evaluados en Latinoamérica. No se encontraron estudios que los compare y que permitan recomendar un método. Los más usados son el cuestionario de Morisky-Green, el cuestionario MBG y el registro prospectivo de la información.

Recomendación de consenso

Justificación

La evaluación de la adherencia terapéutica es necesaria para proponer tratamientos efectivos y eficientes, además de lograr que los cambios en los resultados de salud puedan atribuirse al tratamiento.

La adherencia terapéutica se define como el grado en el que el comportamiento de una persona – tomar el medicamento, seguir un plan de alimentación y ejecutar cambios en el estilo de vida– corresponde con las recomendaciones realizadas por un profesional de la salud¹.

Una adherencia terapéutica deficiente contribuye al descontrol glucémico en pacientes con DM2 y es una causa importante del desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Existen diferentes métodos en cada una de las áreas de salud para evaluar la adherencia terapéutica en enfermedades crónicas como la diabetes. Sin embargo, no existe un método considerado como “Gold standard” y

tampoco está bien definido cuales son los factores que predicen la no adherencia al tratamiento².

Entre los métodos útiles en Latinoamérica para la evaluación de la adherencia terapéutica se encuentran los siguientes:

Test de Morisky-Green: Consta de 4 preguntas acerca de si el paciente toma el medicamento, si olvida tomarlo o si lo suspende cuando se siente bien o mal. Este cuestionario establece si la persona cumple o no con la toma de su medicamento, no obstante, no considera otros aspectos del régimen terapéutico, como la dieta, la actividad física y el control de factores de riesgo asociados³. Tiene una alta concordancia con los datos obtenidos a partir de dispositivos electrónicos o los registros de dispensación del medicamento. En donde se han reportado correlaciones entre la adherencia y el control glucémico. Este test es recomendado para su aplicación durante la práctica clínica diaria⁴.

Cuestionario MBG (Martín-Bayarre-Grau) para la evaluación de la adherencia terapéutica: Es una entrevista estructurada para medir los conocimientos sobre la enfermedad y el tratamiento. Se clasifica en tres niveles (adherencia total, adherencia parcial y no adherencia)⁵.

(Autorreporte): Consiste en solicitar al personal de la salud y a los pacientes sus calificaciones subjetivas sobre el comportamiento de adherencia en escala de 0 a 10. Algunos estudios han documentado relaciones significativas entre la adherencia autoinformada y la HbA1c en adultos con diabetes tipo 2^{6,7}.

Recordatorio de 24 horas: Es un método subjetivo y retrospectivo que requiere una entrevista personal o telefónica, o también puede auto-administrarse mediante programas informáticos. Consiste en recordar, describir y cuantificar la ingesta de

alimentos y bebidas consumidos 24 horas antes de la entrevista. La información debe describir el tipo de alimento y sus características, la cantidad neta consumida, método de preparación, marcas comerciales, salsas, aderezos, condimentos, líquidos, suplementos y complementos alimenticios, así como la hora y el lugar de consumo. Es uno de los métodos más usados en epidemiología nutricional en encuestas nutricionales a nivel nacional, en estudios transversales, ensayos clínicos, estudios de cohortes y también en valoraciones individuales y en evaluación de dieta total⁸. Se ha utilizado en múltiples estudios en Latinoamérica que requieren evaluar la adherencia al tratamiento dietético en pacientes con DM2.

Los resultados contradictorios de los estudios respecto a la adherencia terapéutica en pacientes con diabetes, pueden tener varias causas, como la variabilidad en:

- Los diseños de investigación.
- Los instrumentos de estudio.
- El tamaño de muestra.
- Criterios de selección de la muestra.
- Falta de control de posibles variables de confusión.

La adherencia deficiente al tratamiento es muy prevalente en los pacientes con diabetes, y varía según el tipo de no adherencia medida (farmacológica, dietética o de actividad física), por lo que deben medirse de manera independiente. La adherencia al tratamiento de la diabetes puede verse afectada por diferentes factores como la edad, el sexo, el

nivel socioeconómico y el nivel de complejidad del tratamiento entre otros, por lo que todos estos factores también deberán tenerse en mente cuando se evalué la adherencia terapéutica en los pacientes con diabetes. Ésta debe medirse y reevaluarse de forma periódica.

La falta de mediciones estandarizadas para la evaluación de la adherencia terapéutica en Latinoamérica impide la comparación entre los estudios y las poblaciones. Por lo que los esfuerzos deben concentrarse en el desarrollo de estrategias aplicables a estas poblaciones. Se requiere mayor investigación sobre la adherencia terapéutica en grupos especiales como: Diabetes tipo 1, diabetes gestacional y poblaciones indígenas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción. Ginebra: Organización Panamericana de la Salud. 2004. <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf>.
2. Sapkota S, Brien J-aE, Greenfield JR, Aslani P (2015) A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes—Components of Interventions. PLoS ONE 10(6): e0128581. doi:10.1371/journal.pone.0128581
3. Nogués X, Sorli ML, Villar J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. An Med Interna 2007; 24(3):138-41
4. Wang Y, Lee J, Tang WE, Toh MP, Ko Y. Validity and reliability of a self-reported measure of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus in Singapore. Diabet Med 2012;29: e338-e344
5. Castillo Morejón Maidielis, Martín Alonso Libertad, Almenares Rodríguez Kenia. Adherencia terapéutica y factores influyentes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2017 Dic [citado 2019 Ago 10]; 33(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So864-21252017000400006&lng=es.
6. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French Population-Based Study. Tiv M, Viel JF, Mauny F, Eschwège E, Weill A, Fournier C, Fagot-Campagna A, Penfornis A. PLoS One. 2012; 7(3):e32412.
7. Patient adherence improves glycemic control. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, Culler SD, Cook CB, El-Kebbi IM, Gallina DL, Barnes C, Phillips LS. Diabetes Educ. 2005 Mar-Apr; 31(2):240-50.
8. Androniki Naska, Areti Lagiou, Pagona Lagiou, Dietary assessment methods in epidemiological research: current state of the art and future prospects. F1000Res. 2017 Jun 16;6:926.

6.4 ¿ES ÚTIL LA ENTREVISTA MOTIVACIONAL COMO ESTRATEGIA EDUCATIVA EN PERSONAS CON DM2 EN LATINOAMÉRICA?

6.4.1 La entrevista motivacional es útil en la implementación del tratamiento de la diabetes tipo 2. Su aplicación resulta en una reducción significativa en el consumo diario de alimentos dulces y alimentos altos en sodio y aumento del tiempo dedicado a la actividad física. No es útil en los pacientes con trastornos alimenticios y no modifica adherencia al tratamiento farmacológico.

Recomendación de consenso

Justificación

La entrevista motivacional es una herramienta de asesoramiento en el que los profesionales de la salud aplican una postura centrada en el paciente, combinada con técnicas estimulantes para ayudarles a explorar y resolver sus ambivalencias sobre los cambios de comportamiento que no son saludables.

Los procesos clave en las entrevistas motivacionales incluyen compromiso, enfoque, evocación y planificación.

Los datos de los ensayos clínicos aleatorizados realizados en Latinoamérica han demostrado que la entrevista motivacional puede tener un impacto positivo en la modificación de los hábitos en el estilo de vida en los pacientes que son intervenidos con esta estrategia. Los estudios señalan que los pacientes tienen una reducción significativa en el consumo diario de alimentos dulces y alimentos altos en sodio. Además de aumentar el tiempo dedicado a la actividad física. Diversos estudios incluidos en una

revisión sistemática (Lundahl et al (2013) reportan que las intervenciones enfocadas en la entrevista motivacional tuvieron un 55% más de posibilidades de resultados positivos en la reducción del consumo de alcohol y tabaco, disminución de peso corporal y mayor autocontrol y autoeficacia en comparación con los tratamientos estándar. Sin embargo esta revisión también señala que no se ven cambios positivos en los pacientes con trastornos alimenticios, en la adherencia al tratamiento farmacológico, en la prevención de lesiones en los pies.

Se recomienda un manejo por profesionales de la salud competentes en el manejo de pacientes con diabetes que incluya entrevistas motivacionales y utilizar protocolos de entrevistas motivacionales en combinación con otras intervenciones educativas y con énfasis en la duración y frecuencia de las sesiones. Una duración mínima de 20 minutos y media de 40 minutos se asocian con una mayor eficacia en el tratamiento. Aunque, no se cuentan con datos en Latinoamérica a largo plazo sobre si los efectos de esta intervención se mantienen después de seis meses. Las sesiones fueron más exitosas ocurrieron cuando los consejeros se enfocaron en un número mínimo de comportamientos de autocontrol de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lundahl, B., Moleni, T., Burke, B. L., Butters, R., Tollefson, D., Butler, C., & Rollnick, S. Motivational interviewing in medical care settings: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Patient Education and Counseling* 2013. 93(2),157-168.
2. Soderlun PD. Effectiveness of motivational interviewing for improving physical activity self-management for adults with type 2 diabetes: A review. *Chronic Illn*. 2018 Mar;14(1):54-68.
3. Brug J, Spikmans F, Aartsen C, Breedveld B, Bes R, Ferreira I. Training dietitians in basic motivational interviewing skills results in changes in their counseling style and in lower saturated fat intakes in their patients. *J Nutr Educ Behav* 2007;39:8-12.
4. Miller WR, Rollnick S. *Motivational Interviewing*, Guilford Press, New York 2012.
5. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol* 2009; 64:527.

Tratamiento no farmacológico

7.1 ¿CUÁL DEBE SER LA RESTRICCIÓN CALÓRICA EN UNA PERSONA CON DIABETES TIPO 2 Y EXCESO DE PESO?

7.1.1 Como guía general para la práctica clínica, el plan de alimentación debe aportar 800-1500 calorías/día para hombres con IMC menor a 37 y mujeres con IMC menor a 43; y 1500-1800 calorías/día para pacientes con IMC superiores a esos valores. Para pacientes con ese tamaño corporal y requerimiento calórico, 1500 a 1800 calorías constituye una dieta hipocalórica.

Recomendación B

7.1.2 La meta inicial de pérdida de peso debe ser al menos 10% del peso corporal.

Recomendación B

Justificación

El seguimiento a 4 años del estudio Look AHEAD¹, el estudio más grande y prolongado que se haya realizado con intervención no farmacológica en diabetes tipo 2, encontró beneficios importantes con un plan de alimentación que brindó 1200-1500 calorías/día para hombres con IMC menor a 37 y mujeres con IMC menor a 43.7; y 1500-1800 calorías/día para pacientes con IMC superiores a esos valores². La intervención fue diseñada con el objetivo de producir una reducción de peso corporal de 7%. Si bien no

se dieron reducciones significativas del desenlace cardiovascular primario (probablemente por el bajo número total de eventos), sí se produjeron efectos benéficos significativos en factores de riesgo validados como la tensión arterial, los lípidos plasmáticos y la hemoglobina glucosilada. El estudio ABC (Active Body Control)³, encontró que una reducción calórica de 500 calorías/día acompañada de herramientas de telemonitoreo, produjo una pérdida de casi 12 kg en seis meses. Estos hallazgos deberán ser confirmados en estudios con mayor poder y duración. El estudio LOADD (Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes) halló que en pacientes que ya tienen tratamiento farmacológico óptimo, incluso restricciones calóricas muy modestas, pero que incluyan cambios cualitativos favorables, pueden inducir pérdida de peso y mejor control glucémico en pacientes con diabetes en un período de 6 meses⁴. Sin embargo, no se sabe qué tanto los beneficios obtenidos se mantengan en el largo plazo cuando la restricción calórica es tan pequeña. Las dietas bajas en calorías (800-1500 calorías al día), acompañadas de intervenciones sobre el comportamiento, logran reducir alrededor de 4 kg de peso en promedio a largo plazo (IC 95%: 0.7-7.2 kg), con mayor proporción de pacientes que pierden 10 kg o más, y reducción significativa de la A1c. Las dietas muy bajas en calorías (<800 calorías/día), logran reducciones promedio de 8 kg cuando se acompañan de intervenciones sobre el comportamiento, pero presentan efectos adversos que impiden su uso a largo plazo.

7.2 ¿CUÁL DEBE SER LA DISTRIBUCIÓN DE MACRONUTRIENTES EN UN PACIENTE CON DIABETES TIPO 2?

7.2.1 La distribución del origen de las calorías en el paciente con DM2 y sin nefropatía manifiesta debe ser: 40 a 60% de carbohidratos, 30-45% de grasas y 15-30% proteínas.

Recomendación B

7.2.3 La elección de una distribución particular dentro del rango recomendado depende de las características del paciente: dietas con mayor proporción de proteínas y menos carbohidratos brindan los mismos beneficios metabólicos, con una mayor pérdida de peso.

Recomendación de consenso

Justificación

En un ensayo clínico controlado aleatorizado se compararon directamente dos dietas con la misma cantidad de calorías, una de las cuales era alta en carbohidratos (relación carbohidrato:proteína:grasa 53:19:26) y otra alta en proteína (relación carbohidrato:proteína:grasa 43:33:22) en pacientes con DM2, además de sobrepeso u obesidad. Ambas dietas redujeron significativamente A1c, lípidos plasmáticos, insulinemia y tensión arterial; pero la dieta alta en proteínas produjo mayores reducciones en peso corporal, porcentaje de grasa corporal y perímetro de la cintura⁵.

Por contraste, en el estudio DEWL (Diabetes Excess Weight Loss)⁶, no se halló diferencia en ningún parámetro entre la prescripción de una dieta alta en carbohidratos o alta en proteína en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo en este estudio la diferencia real entre grupos en cuanto a ingesta de

proteína como porcentaje del valor calórico diario entre grupos fue de tan solo 1.1%, luego la comparación que el estudio buscaba realizar, en realidad no se dio. En cuanto a la posibilidad de reemplazar carbohidratos con grasas benéficas, un ensayo clínico controlado de buen diseño encontró que reemplazar hasta 20% de las calorías de carbohidratos con grasa monoinsaturada no produjo ningún efecto desventajoso en el control metabólico o el peso corporal de pacientes con diabetes tipo 2⁷.

7.3 ¿CUÁL DEBE SER LA DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE GRASA DIETARIA EN UN PACIENTE CON DIABETES?

7.3.1 Los ácidos grasos monoinsaturados deben representar del 12 al 20% del total de calorías diarias.

Recomendación B

7.3.2 Los ácidos grasos saturados deben representar menos del 7% de las calorías diarias.

Recomendación C

7.3.3 Los ácidos grasos trans deben representar menos del 1% del total de calorías diarias.

Recomendación C

7.3.4 Los ácidos grasos poliinsaturados deben representar las calorías restantes para completar un valor cercano al 30% del total de calorías diarias.

Recomendación B

7.3.5 Los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, en dosis de 1 a 3.5g/d se pueden emplear para reducir triglicéridos, pero no hay evidencia de que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Recomendación AA

Justificación

Un metaanálisis de 9 ensayos clínicos controlados, que reunió a más de 1,500 pacientes con glucemia de ayuno alterada, intolerancia a la glucosa o DM2 encontró que dietas altas en ácidos grasos monoinsaturados (> 12% de las calorías diarias totales) produjeron un descenso significativo de la A1c en 0.21% respecto a dietas bajas en ácidos grasos monoinsaturados (< 12% de las calorías diarias totales)⁸. Adicionalmente, y cómo se refirió en la pregunta 7.2, un ensayo clínico controlado de buen diseño encontró que reemplazar hasta 20% de las calorías de carbohidratos con grasa monoinsaturada no produjo ningún efecto desventajoso en el control metabólico o el peso corporal de pacientes con diabetes tipo 2⁹. La evidencia para restringir el consumo de grasas saturadas se basa en su capacidad para elevar el colesterol LDL¹⁰, el cual es un factor de riesgo para desenlaces cardiovasculares mayores. En cuanto a los ácidos grasos trans, su consumo dietario está fuertemente asociado con el incremento del colesterol LDL y el riesgo de muerte cardiovascular en la población general¹¹, y no existe evidencia que induzca a pensar que esta asociación es diferente en personas con DM2. Los ácidos grasos omega 3 en la dieta o como suplementos han sido recomendados durante mucho tiempo para la prevención cardiovascular en personas con diabetes tipo 2. El consumo alto de pescado se asocia a menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, no existe un consenso sobre su utilización como suplementos dietarios. Una revisión Cochrane sobre el uso de omega 3 en DM2 concluyó que la terapia con 3.0 a 3.5 g/día reduce los triglicéridos plasmáticos en promedio 40 mg/dL¹³. Su empleo debe distinguirse del tratamiento farmacológico basado en formas purificadas de EPA.

7.4 ¿CUÁL DEBE SER LA RECOMENDACIÓN RESPECTO A PROTEÍNAS PARA PACIENTES CON DIABETES?

7.4.1 En personas con diabetes tipo 2 y sin nefropatía existente, la ingesta diaria de proteínas puede alcanzar 30% del total de calorías diarias, y no debe ser menor a 1g de proteína por kg de peso por día.

Recomendación B

7.4.2 La restricción de proteínas no ha demostrado proveer protección renal en pacientes con diabetes tipo 2 y sin nefropatía.

Recomendación B

Nota: lo referente a la recomendación sobre consumo de proteínas en el paciente con nefropatía diabética es tratado en el capítulo sobre nefropatía.

Justificación

Una revisión Cochrane sobre restricción proteica y riesgo de nefropatía en pacientes con diabetes incluyó 12 estudios: Siete en pacientes con diabetes tipo 1 y 5 en pacientes con diabetes tipo 2. Tras calcular el efecto compuesto de los estudios en diabetes tipo 2, en los cuales la ingesta de proteínas en el grupo de restricción oscilaba entre 0.7 y 1.1 gramos por kg de peso por día; no se halló ningún beneficio en términos de protección renal con la restricción proteica, mientras que en uno de los cinco estudios se encontró un mayor riesgo de desnutrición proteico-calórica con este régimen¹⁴. En el estudio DEWL antes mencionado¹⁵, el grupo de dieta alta en proteína, que recibió 30% del total de calorías diarias como proteínas, no presentó ningún evento adverso a nivel clínico o paraclínico.

7.5 ¿SON RECOMENDABLES LOS EDULCORANTES ARTIFICIALES EN EL PACIENTE CON DIABETES? ¿HAY DIFERENCIAS ENTRE ELLOS?

7.5.1 Los edulcorantes no calóricos (sacarina, sucralosa, estevia, acesulfame K, aspartame, neotame) se pueden emplear en pacientes con diabetes tipo 2, sin superar la Ingesta Diaria Aceptable para cada uno.

Recomendación C

Justificación

Una revisión sistemática que incluyó 53 estudios en pacientes sanos, obesos, o con diabetes tipo 2, encontró que el consumo de edulcorantes artificiales puede reducir la ingesta calórica diaria entre 250 y 500 calorías/día (IC 95%: 153-806)¹⁶.

La Ingesta Diaria Aceptable para los diferentes edulcorantes no calóricos disponibles se resume en la Tabla 7.1¹⁷. Sin embargo, se ha demostrado la disminución de la acción de la insulina cuando personas sin diabetes los ingieren. Una explicación para este efecto es el cambio en la composición de la microbiota intestinal; especies asociadas con efectos metabólicos deletéreos se incrementan durante su consumo¹⁸.

TABLA 7.1. Ingesta diaria aceptable de los principales edulcorantes disponibles

Edulcorante	Ingesta Diaria Aceptable (IDA) en mg/kg de peso/día	Número aproximado de porciones (latas de soda) al día para alcanzar la IDA
Acesulfame K	15	25
Aspartame	40	14
Neotame	2	No está en bebidas
Sacarina	5	42
Sucralosa	15	15
Estevia	4	16

7.6 ¿CUÁL ES EL IMPACTO DEL CONSUMO DE FRUCTOSA EN EL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2?

7.6.1 La ingesta diaria de fructosa no debe superar los 60 g. Para no superar este umbral, se recomienda ingerir solo la fructosa presente en las frutas.

Recomendación de consenso

Justificación

Una revisión sistemática de 18 estudios de alimentación controlada en pacientes con DM2, encontró que reemplazar otros carbohidratos por fructosa en condiciones isocalóricas reduce significativamente la concentración de proteínas glicadas (como la hemoglobina glucosilada). Sin embargo los estudios incluidos evaluaron fructosa mezclada en una matriz alimentaria con otros carbohidratos, o cristalizada para añadir como endulzante, no como Jarabe de Maíz Rico en Fructosa (JMRF – [en inglés HFCS – High Fructose Corn Syrup])¹⁹. Otra revisión sistemática, esta centrada en el efecto del consumo dietario de fructosa sobre los lípidos plasmáticos en pacientes con diabetes encontró que en 16 ensayos clínicos que evaluaron el efecto de reemplazar otros carbohidratos por fructosa manteniendo constante la ingesta calórica total, la ingesta de fructosa elevó los triglicéridos plasmáticos. En un análisis de meta-regresión de estos datos, el umbral a partir del cual se observó este efecto de elevación de triglicéridos fue una ingesta de fructosa superior a 60g/día (aproximadamente 10% de las calorías totales diarias). El consumo excesivo de fructosa se asocia a hiperruricemia y esteatosis hepática. Por ello, el uso de fructosa añadida a los productos procesados no es recomendable²⁰.

7.7 ¿SON RECOMENDABLES LOS PRODUCTOS DIETÉTICOS O “LIGHT” EN EL PACIENTE CON DIABETES?

7.7.1 Los productos dietéticos o “light” solo tienen el potencial de brindar beneficios cuando sustituyen (no cuando se adicionan) a otros alimentos que brindarían un mayor aporte calórico.

Recomendación de consenso

Nota: No se identificó evidencia relevante enfocada específicamente a evaluar el impacto de alimentos dietéticos o “light” sobre desenlaces de importancia en pacientes con diabetes tipo 2.

7.8 ¿CUÁL DEBE SER LA RECOMENDACIÓN RESPECTO A ALCOHOL PARA PACIENTES CON DM2?

7.8.1 El consumo de alcohol nunca se debe recomendar a personas con DM2 que no lo consumen.

Recomendación de consenso

7.8.2 A las personas con DM2 que consumen alcohol habitualmente se les podrá permitir hasta un trago por día en mujeres y hasta dos tragos por día en hombres (1 trago equivale a 12 oz de cerveza, 4 oz de vino o 1 ½ oz de destilados; 1 oz=30 ml).

Recomendación B

7.8.3 Se recomienda discutir los riesgos y beneficios de la ingesta de alcohol con cada paciente.

Recomendación de consenso

7.8.4 El alcohol no debe ser consumido por personas con hipertrigliceridemia.

Justificación

Un meta análisis que evaluó estudios de cohorte para determinar la relación entre ingesta de alcohol y

riesgo cardiovascular en personas con diabetes, demostró que aquellas con consumo moderado (hasta 6 g/día) tuvieron una reducción significativa de la mortalidad total y enfermedad coronaria, así como una tendencia a disminuir el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria, cuando se comparó con el grupo de no consumo. Estos resultados concuerdan con hallazgos previos en la población general²¹.

Un ensayo clínico controlado mostró que el consumo moderado de alcohol puede disminuir ligera pero significativamente los niveles de glucemia en ayuno de pacientes con DM2, pero no así la glucemia posprandial durante un seguimiento de

3 meses²². A pesar de estos hallazgos, el alcohol no debe prescribirse como un tratamiento preventivo porque podría ocasionar más problemas que beneficios, tanto al paciente como a su círculo familiar. Así mismo, la ingesta de alcohol puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en personas que utilizan hipoglucemiantes orales e insulina.

7.9 ¿CUÁL DEBE SER LA RECOMENDACIÓN RESPECTO A SAL PARA PACIENTES CON DM2?

7.9.1 Se debe limitar el consumo de sal a menos de 4 g al día en personas con DM2.

Recomendación B

Justificación

Existen pocos estudios clínicos controlados (ECC) que evalúen específicamente la relación del consumo de sal con desenlaces en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin hipertensión arterial. Un meta análisis evaluó siete ECC que comparaban una alta ingesta de sal (mediana de 11.7 g de sal al día)

frente a una baja ingesta de sal (mediana de 3.9 g de sal al día) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a corto plazo (con un período de seguimiento menor a 3 meses). La restricción de sal redujo la PAS en 6.90 mmHg (IC 95%: 3.95-9.84 mmHg) y la PAD en 2.87 mmHg (IC 95: 1.35-4.39 mmHg) tanto en pacientes hipertensos como en aquellos sin hipertensión²³.

Esta reducción en la tensión arterial es similar a la proporcionada por la monoterapia farmacológica, poniendo en relieve la importancia en la restricción de la sal. Adicionalmente, es claro que la alta ingesta de sal reduce la eficacia de los fármacos antihipertensivos²⁴ y que la restricción de sal puede mejorar el control de tensión arterial en pacientes con hipertensión resistente²⁵. La recomendación de la guía es cercana a lo sugerido por la OMS²⁵, cuya indicación es que la ingesta de sal sea menor de 6 g/día para la población en general, y aunque es una meta que se cumple poco, se puede lograr de forma sencilla al no agregar sal a las comidas, sustituyéndola por condimentos naturales.

7.10 ¿CUÁLES SON LOS PATRONES DE ALIMENTACIÓN EFECTIVOS PARA LAS PERSONAS CON DM2 EN LATINOAMÉRICA?

7.10.1 La dieta mediterránea y la dieta DASH cuentan con evidencia que sustenta su empleo en pacientes con diabetes. Su consumo se asocia a menor incidencia de diabetes.

Recomendación de consenso

Justificación

La evidencia disponible señala que no existe un porcentaje ideal de calorías provenientes de

carbohidratos, proteínas y grasas para todas las personas con diabetes¹. Por lo tanto, la distribución de macronutrientes debe fundamentarse en una evaluación individualizada de los patrones de alimentación actuales, las preferencias y los objetivos metabólicos de cada paciente. Al indicar un plan de alimentación se deben tener en cuenta las características personales como: creencias, religión y objetivos de salud para determinar el mejor patrón de alimentación para el individuo. Se debe enfatizar sobre la adopción de patrones de alimentación saludables que contienen alimentos ricos en diferentes nutrientes en lugar de enfatizar nutrientes aislados o específicos^{2,3}.

Diferentes enfoques y patrones de alimentación han sido recomendados para el tratamiento de la diabetes tipo 2:

La dieta mediterránea puede ser benéfica en pacientes con DM2 en Latinoamérica, ya que ha demostrado beneficios sustanciales en el control de la presión arterial, pérdida de peso, mejoría en el perfil de lípidos y mejora en el estado de resistencia a la insulina. Además de mejorar los marcadores de inflamación y disfunción endotelial. Este patrón de alimentación enfatiza los alimentos de origen vegetal (vegetales, frijoles, nueces y semillas, frutas y granos enteros intactos); pescado y otros mariscos; aceite de oliva como fuente principal de grasas en la dieta; productos lácteos (principalmente yogurt y queso) en cantidades bajas a moderadas; carne roja en baja frecuencia y cantidades; y evitar azúcares concentrados o miel⁴.

Además, el ensayo PREDIMED mostró que una intervención de patrón de alimentación de estilo mediterráneo enriquecida con aceite de oliva o nueces redujo significativamente la incidencia de ECV en personas con y sin diabetes⁵.

La **dieta DASH** (“Dietary Approach Stop hypertension”) está orientada a detener la hipertensión, tiene como principal característica limitar la ingesta diaria de sodio a 2400 mg/día⁶. Enfatiza el consumo de verduras, frutas y productos lácteos bajos en grasa; incluye granos enteros intactos, aves de corral, pescado y nueces; reducido en grasas saturadas, carnes rojas, dulces y bebidas que contienen azúcar. Se ha demostrado que reduce el riesgo de diabetes, promueve la pérdida de peso y mejora la presión arterial en pacientes con diabetes⁷.

Dietas bajas en carbohidratos:

Existe evidencia suficiente que demuestra que los patrones de alimentación bajos en carbohidratos, reducen la glucosa promedio en sangre, mejoran la sensibilidad a la insulina, ayudan a controlar el peso corporal y la presión arterial así como a reducir el riesgo cardiovascular⁸.

Dietas bajas en grasas:

En múltiples estudios se ha descrito que más que la cantidad total de grasa consumida lo que parece estar relacionado con las alteraciones metabólicas, es el tipo de grasa que se ingiere. El consumo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) favorece el control de la presión arterial, la coagulación, la función endotelial y la resistencia a la insulina, teniendo efectos benéficos en la prevención y tratamiento de la diabetes⁹. Cuando se comparan dietas bajas en carbohidratos con dietas bajas en grasa se genera mucha polémica, ya que algunos estudios encuentran que ambas dietas son comparables en cuanto a la reducción de la resistencia a la insulina, la pérdida de peso y el riesgo cardiovascular, con mínimas diferencias a favor de las dietas bajas en carbohidratos respecto a la reducción de triglicéridos y aumento del colesterol HDL¹⁰.

Independientemente del patrón de alimentación utilizado, la planificación individualizada de las comidas debe centrarse en las preferencias, necesidades y objetivos personales de los pacientes. El método del plato saludable puede ser utilizado para proporcionar una guía básica de planificación de las comidas como herramienta visual que muestra cómo mantener un equilibrio de los macronutrientes y enfatiza el consumo de verduras.

El gran desafío en el tratamiento dietético al implementar cualquiera de los patrones de alimentación descritos, consiste en mantenerlos a largo plazo, por lo que es importante reevaluar e individualizar regularmente la orientación del plan de alimentación por un nutriólogo con habilidades y conocimientos sólidos de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. 5. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1): S46-S60.
2. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S120-S143.
3. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1659-1679.
4. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:1-10.
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
6. Campbell AP. DASH eating plan: an eating pattern for diabetes management. *Diabetes Spectr* 2017;30:76-81.
7. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Longterm low-carbohydrate diets and type 2 diabetes risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gen Fam Med* 2016;17: 60-70.
8. Feinman RD, Volek JS. Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2008;42:256-63.
9. The Diabetes and Nutrition study group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and Complications Trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complications. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *J Diabetes Complications*. 2006; 20: 361-6.

10. Tay J, de Bock M, Mayer-Davis E. Effects of low-carbohydrate-compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr* 2018;108:300-331.

7.11 ¿CUÁL ES EL IMPACTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LOS PACIENTES CON DM2?

7.11.1 Se recomienda la realización de al menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico, con una intensidad moderada (70% de la FC máxima), al menos cinco días a la semana

Recomendación A

7.11.2 La realización simultánea de ejercicios de resistencia, es también recomendable. En ausencia de contraindicaciones, las personas con DM2 deben realizar ejercicio de resistencia al menos 2 veces por semana.

Recomendación A

7.11.3 En pacientes con DM 2 de alto riesgo cardiovascular y previamente sedentarios, que van a iniciar una actividad física moderada, se recomienda la realización de pruebas provocadoras de isquemia, previo al inicio de ejercicio.

Recomendación de consenso

7.11.4 Se deben evaluar condiciones como neuropatía autonómica o neuropatía periférica severa, presencia de retinopatía y otras situaciones que pueden contraindicar cierto tipo de ejercicios.

Recomendación de consenso

7.11.5 La educación sobre tipo e intensidad de la actividad física, debe ser parte del programa educativo integral de todo paciente con diabetes tipo 2.

Recomendación de consenso

Justificación

Estudios de cohorte han mostrado que niveles de actividad física entre moderada y alta, se asocian a reducciones de morbimortalidad en pacientes con DM2; la práctica de actividad física regular se ha asociado a reducciones en mortalidad cardiovascular. Así mismo el entrenamiento de alta intensidad en intervalos reduce el tiempo de hiperglucemia posprandial y el valor pico de la misma²⁶. Las diferencias entre las diferentes modalidades de ejercicio (aeróbico o de resistencia) en cuanto a reducción de A1c son pequeñas²⁶. La práctica combinada de ejercicio aeróbico y de resistencia mejora la capacidad aeróbica, medida como el consumo máximo de oxígeno²⁸. La mejoría alcanzada en la A1c con el ejercicio, es influenciada por el valor inicial de A1c²⁹.

Un estudio de metaanálisis y revisión sistemática confirmó que un programa supervisado que involucra ejercicio aeróbico y de resistencia, mejora el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2³⁰. De hecho el ejercicio estructurado ha mostrado reducir la A1c en las siguientes proporciones: aeróbico (-0.73%), de resistencia (-0.57%); si adicionalmente dura más de 150 minutos a la semana reduce más (-0.89%) que si es un tiempo inferior (-0.36%)³¹. Un tiempo superior a 300 minutos ofrece un beneficio adicional en reducción de peso.

En pacientes con DM2, la introducción de ejercicio supervisado (tanto aeróbico como de resistencia), está asociado a una mejor calidad de vida; esta tendencia en calidad de vida, aumenta en respuesta al volumen de ejercicio³². A lo anterior hay que agregar que en pacientes que requieren de insulina la dosis total de insulina se redujo en 14.5 unidades, en un periodo de observación de 12 meses. Al mismo tiempo, el IMC se redujo en -1.3 kg/m² y la A1c en -0.74%³³. Otras ventajas asociadas a un mejor acondicionamiento físico incluyen la mejoría en factores

de riesgo cardiovascular modificables (circunferencia de cintura, colesterol de HDL, proteína C reactiva ultrasensible, presión arterial, insulinoresistencia y puntajes de riesgo cardiovascular³⁴⁻³⁶. El solo consejo de realizar actividad física da resultados positivos en disminución de A1c cuando se combina además con intervención dietaria³¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-1575
2. Gregg EW, Wing R. Looking again at the Look AHEAD study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Oct;5(10):763-764.
3. Luley C, Blaik A, Reschke K et al. Weight loss in obese patients with type 2 diabetes: Effects of telemonitoring plus a diet combination – The Active Body Control (ABC) Program. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:286-92.
4. Coppel KJ, Kataoka M, Williams SM et al. 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. *Br Med J* 2010;341:c3337.
5. Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM et al. A High-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:969-976.
6. Krebs JD, Elley CR, Parry-Strong A et al. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: a randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:905-914.
7. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:215-220.
8. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2011;58:290-296.
9. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:215-220.
10. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-9.
11. Ascherio A, Katan MB, Zock PL et al. Trans fatty acids and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;340:1994-8.
12. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC et al. The ORIGIN trial investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
13. Hartweg J, Perera R, Montori V et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003205.
14. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD002181.
15. Krebs JD, Elley CR, Parry-Strong A et al. The diabetes excess weight loss (dewl) trial: a randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:905-914.
16. Wiebe N, Padwal R, Field C et al. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Medicine* 2011;9:123.
17. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS et al. Nonnutritive Sweeteners: Current Use and Health Perspectives. *Diabetes Care* 2012;35:1798-808.
18. Schiffman SS, Nagle HT. Revisited: Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. *Food Chem Toxicol.* 2019 Oct;132:110692
19. Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. Effect of fructose on glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1611-1620.
20. Tappy L, Le KA. Health Effects of Fructose and Fructose-Containing Caloric Sweeteners: Where Do We Stand 10 Years After the Initial Whistle Blowing? *Curr Diab Rep* 2015; 15: 54-68.
21. Sievenpiper JL, Carleton AJ, Chatha S et al. Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. *Diabetes Care* 2009;32:1930-1937.
22. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF et al. Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2006;49:648-652.
23. Shai I, Wainstein J, Harman-Boehm I et al. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, clinical intervention trial. *Diabetes Care* 2007;30:3011-3016.
24. Suckling RJ, He FJ, MacGregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD006763.
25. MacGregor G, Markandu ND, Singer DR et al. Moderate sodium restriction with angiotensin converting enzyme inhibitor in essential hypertension: a double blind study. *Br Med J Clin Res Ed* 1987;294:531-534.
26. Gillen JB, Little JP, Punthakee Z et al. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:575-7.
27. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:2518-27.
28. Colberg S. Key points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. *Front. Endocrinol.* 8:33.
29. Bacchi E, Negri C, Zanolin ME et al. Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2012;35:676-682.
30. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-27.
31. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with A1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790-1799.
32. Nicolucci A, Balducci S, Cardelli P et al. Relationship of exercise volume to improvements of quality of life with supervised exercise training in patients with type 2 diabetes in a randomised controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study. *Diabetologia* 2012;55:579-588.
33. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P et al. Supervised exercise training counterbalances the adverse effects of insulin therapy in overweight/obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:39-41.

34. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P et al. Changes in physical fitness predict improvements in modifiable cardiovascular risk factors independently of body weight loss in subjects with type 2 diabetes participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabetes Care* 2012;35:1347-1354.
35. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1228-1237.
36. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2010;170:1794-1803.
37. Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Long term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD004095.

7.12 ¿SON ÚTILES LAS OPCIONES DE MEDICINA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS PERSONAS CON DM2 EN LATINOAMÉRICA?

Terapias complementarias como el fenogreco y vitamina E han mostrado reducir los valores de HbA_{1c} con un adecuado perfil de seguridad. Sin embargo, la calidad de los estudios es baja, y no se sabe cuál es la dosis efectiva por la heterogeneidad de los datos. No se encontró evidencia para sustentar otras opciones de medicina alternativa.

Recomendación B. Calidad de la evidencia Baja

••⊖⊖

Justificación

Un número importante de pacientes con diabetes no alcanzarán las metas de glucosa por distintos motivos relacionados con la propia enfermedad, la adherencia a la terapia farmacológica o del estilo de vida, motivos económicos, efectos adversos de los medicamentos, entre otros. En distintas poblaciones se han utilizado suplementos con la intención de aprovechar los efectos hipoglucemiantes que se les ha demostrado o se les ha atribuido. Las razones por las que se utilizan estos suplementos incluyen su bajo costo, que son relativamente accesibles o porque se tiene la percepción de que son sustancias “naturales”. Algunas de estos suplementos han mostrado efectos hipoglucemiantes in vitro e in vivo. Sin embargo, la calidad metodológica de los estudios realizados en seres humanos no ha sido adecuada, por lo que en la actualidad no se pueden indicar de manera amplia como parte del tratamiento o la prevención de la diabetes en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ota A, Ulrih NP. An Overview of Herbal Products and Secondary Metabolites Used for Management of Type Two Diabetes. *Front Pharmacol.* 2017 Jul 6;8:436.

Manejo quirúrgico de la diabetes tipo 2

8.1 ¿EN QUIÉN SE DEBE TRATAR QUIRÚRGICAMENTE LA DM2?

8.1.1 En pacientes con DM2 con IMC ≥ 40 kg/m² la cirugía bariátrica es terapia de elección, los resultados son altamente positivos, con una alta frecuencia de remisión de la enfermedad. La cirugía debe ser recomendada en aquellos pacientes en quienes otras intervenciones han fallado en la consecución de las metas de reducción de peso.

Recomendación A

8.1.2 La cirugía bariátrica puede ser recomendada en pacientes con DM2 e IMC ≥ 35 kg/m², en particular si no se logra control de la glucemia con cambios terapéuticos en estilo vida y terapia farmacológica y si las intervenciones destinadas al control de peso han fallado en la consecución de metas.

Recomendación B

8.1.3 En pacientes con IMC entre 30 y 35 kg/m² se puede considerar cirugía bariátrica si el control glucémico es difícil a pesar de manejo óptimo e intensivo, particularmente si hay comorbilidades adicionales a la DM2, y si otras intervenciones destinadas al control de peso han fracasado.

Recomendación B

8.1.4 No se recomienda la cirugía bariátrica en pacientes con DM2 y un IMC < 30 kg/m².

Recomendación de consenso

8.1.5 Los pacientes candidatos a cirugía bariátrica deben ser tratados e intervenidos en centros multidisciplinarios, idealmente avalados o certificados por asociaciones científicas o por los ministerios de salud de cada país.

Recomendación de consenso

Justificación

La prevalencia de sobrepeso/obesidad en personas con diabetes tipo 2 se estima entre 80-90%. La cirugía bariátrica debe ser realizada por centros con experiencia, multidisciplinarios, e idealmente avalados o certificados por sociedades científicas o asociaciones de obesidad de cada país. Las personas que se consideren candidatas a un procedimiento quirúrgico deben ser evaluadas y manejadas en forma integral. La sola experiencia quirúrgica es insuficiente para el tratamiento de los pacientes con DM2.

El tratamiento quirúrgico de la obesidad grado 3 en pacientes con diabetes está asociado a una alta tasa de remisión de la enfermedad y mejoría de las comorbilidades asociadas a la misma^{1,2}.

Un metaanálisis enfocado a pacientes con DM2 e IMC inferior a 35 kg/m² encontró una disminución del IMC en 5.18 kg/m², de la A1c en 2.59%, así como del colesterol total y los triglicéridos plasmáticos. De forma global 80% de pacientes permanecieron

con A1c inferior al 7% sin tratamiento adicional en un seguimiento entre los 6 meses y 18 años³.

La cirugía bariátrica es más efectiva que la terapia médica convencional en pacientes con IMC mayor a 35 kg/m²; induciendo remisión a dos años en el 75% de los pacientes sometidos a RYGB y en el 95% de los sometidos a derivación biliopancreática, algo que no consigue la terapia médica⁴. Los resultados no son muy diferentes si a pacientes con un IMC promedio de 36.7 kg/m² se les somete a terapia médica intensiva comparada con la cirugía; en ellos el desenlace de A1c en meta (definida como un valor inferior al 6%) fue obtenido en el 12% de los pacientes en terapia médica, en el 42% de los pacientes sometidos a bypass gástrico con reconstrucción en Y de Roux (Roux-en-Y Gastric Bypass – RYGB) y en el 37% de los pacientes intervenidos mediante gastroplastia vertical⁵.

En pacientes con IMC <35 kg/m², a la cirugía bariátrica se le llama cirugía metabólica.

TABLA 8.1. Recomendaciones para elegibilidad y priorización de cirugía bariátrica

IMC (kg/m ²)	Elegible para cirugía	Prioridad
< 30	No	No
30-35	Sí – Condicional	No
35-40	Sí	Sí – Condicional
> 40	Sí	Sí

Por consenso se considera que la alternativa quirúrgica está contraindicada o no se recomienda en las siguientes situaciones clínicas:

Contraindicaciones para la cirugía bariátrica:

- Enfermedad crónica terminal.
- Falla multiorgánica.

- Enfermedad cardiovascular inestable.
- Enfermedad psiquiátrica inestable.
- Abuso de sustancias.
- Cualquier enfermedad que acorte de forma importante la expectativa de vida.

Situaciones en que la cirugía bariátrica no está recomendada:

- Falta de comprensión por parte del paciente del riesgo/beneficio, evolución esperada, cambios en estilo de vida requeridos y bajo nivel de adherencia.
- Edad mayor a 75 años o menor a 15 años.
- Ausencia de un equipo quirúrgico y multidisciplinario calificado.
- Obesidad y/o diabetes secundarias a una patología específica de causa no genética (por ejemplo síndrome de Cushing, daño hipotalámico, etc.).

8.2 ¿CUÁLES SON LAS TÉCNICAS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN PERSONAS CON DM2 APLICABLES EN LATINOAMÉRICA?

8.2.1 Las cirugías que generan malabsorción como el bypass gástrico en Y de Roux (RYGB) y la derivación biliopancreática deben ser las preferidas si se busca remisión de la diabetes en pacientes con IMC ≥ 35 kg/m².

Recomendación B

8.2.2 Las cirugías restrictivas logran control metabólico y pérdida de peso en DM2.

Recomendación B

Justificación

El tipo de cirugía y la experiencia del cirujano, son dos factores a tener en cuenta en la búsqueda de desenlaces favorables en los pacientes con diabetes. En un seguimiento a 8 semanas para verificar la remisión temprana de la diabetes, se encontró que el 79% de pacientes sometidos a RYGB y el 83% de sometidos a gastrectomía en manga vertical (VSG) no requerían medicación antidiabética⁶.

La disminución de peso es mayor, y la remisión de la diabetes más frecuente, con los procedimientos malabsortivos. Se ha documentado disminución del 47.5% del exceso de peso con banda gástrica, 61.6% con bypass, 68.2% con gastroplastia y 70.1% con derivación biliopancreática o desvío (“switch”) duodenal. La remisión completa de la diabetes se obtiene en forma global en el 76.8% de pacientes y la

remisión o mejoría del control en el 86% de casos⁷. Sin embargo, la tasa depende de la definición empleada para diagnosticar la remisión de la diabetes⁸. Los beneficios con las técnicas restrictivas se obtienen más tardíamente

En Latinoamérica existen pocas series de casos. Dos grupos han reportado su experiencia^{9,10}. La cirugía más usada en personas con diabetes es la RYGB. La incidencia de eventos adversos ha disminuido hasta alcanzar tasas similares a las observadas en las cirugías abdominales más frecuentes.

No existe hasta el momento evidencia que permita aconsejar una técnica sobre otra en pacientes con DM2 con IMC menor a 35 kg/m². La Tabla 8.2 y en el anexo 5 se resumen los estudios individuales (no comparativos entre sí), de las diferentes técnicas utilizadas en el tratamiento del paciente con DM2 y obesidad.

TABLA 8.2. Técnicas de cirugía bariátrica y su impacto en desenlaces.

	Derivación biliopancreática con desvío duodenal	Bypass gástrico con r en Y de Roux	Manga gástrica	Banda gástrica ajustable
Remisión de diabetes	98.9% (96.8% a 100%)	83.7% (77.3% a 90.1%)	71.6% (55.1% a 88.2%)	47.9% (29.1% a 66.7%)
Pacientes con mejoría en dislipidemia**	99.5%	93.6%	80.9%	71.1%
Pacientes con mejoría en HTA**	91.8%	87.1%	80.6%	71.5%
Pérdida de peso*	30-40%	25-35%	20-30%	20-30%
Morbilidad a un año*	25.6%	14.9%	10.8%	4.6%

HTA: hipertensión arterial. En pacientes con diabetes.

**En pacientes obesos con o sin diabetes. Los criterios de remisión no son homogéneos entre todos los estudios incluidos en la Tabla.

8.3 ¿CUÁL ES LA DURABILIDAD DEL IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL CONTROL METABÓLICO DE LA DM2?

8.3.1 La tasa de remisión de DM2 con las diversas técnicas de cirugía bariátrica, puede estimarse

como más del 50% a 5 años. El resultado depende del seguimiento y por tanto se recomienda que este sea realizado por un equipo cuyo objetivo es mantener la adherencia al cambio en el estilo de vida.

Recomendación C

8.3.2 Si bien la derivación biliopancreática logra mantenimiento de remisión a 10 años en el 100% de los pacientes que lograron remisión temprana, también en estos pacientes se recomienda seguimiento por un equipo cuyo objetivo sea mantener la adherencia al cambio en el estilo de vida.

Recomendación C

Justificación

En general se puede afirmar que la tasa de mejoría en glucemia, niveles de triglicéridos, colesterol HDL bajo, hipertensión arterial e hiperuricemia, es mayor y se mantiene por más tiempo en pacientes sometidos a cirugía bariátrica que en pacientes no intervenidos⁹.

Adicionalmente en un seguimiento a 5 años de 22,693 pacientes, un año después de la intervención, se observó en los pacientes un riesgo 55% menor de comorbilidades asociadas a obesidad. A los cinco años este porcentaje era 60%¹⁰. Un estudio de casos y controles anidado en una cohorte con 10 años de seguimiento de pacientes con DM2 de novo e IMC ≥ 35 kg/m², encontró que los pacientes sometidos a derivación biliopancreática tenían una pérdida de peso en el seguimiento de 34%, con remisión de la DM2 en todos los pacientes y una menor tasa de eventos coronarios¹¹. Factores como el tiempo de evolución de la enfermedad al momento de

la intervención quirúrgica, el grado de obesidad, influyen de manera sustancial en las tasas de remisión y en el mantenimiento de la misma a largo plazo¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Cummings D, Cohen R. Bariatric/Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes in Patients With a BMI, 35 kg/m² Diabetes Care 2016;39:924-933.
2. Cohen R, Le Roux C, Junqueira S, Antonini Ribeiro R, Luque A. Roux-En-Y Gastric Bypass in Type 2 Diabetes Patients with Mild Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. Obes Surg 2017; Oct;27(10):2733-273 .
3. Li Q, Chen L, Yang Z, Ye Z et al. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index <35 Kg/m². Diabetes Obes Metab 2012 Mar;14:262-70.
4. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 Diabetes. N Engl J Med 2012; 366:1577.
5. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012;366:1567.
6. Bayham BE, Greenway FL, Bellanger DE et al. Early resolution of type 2 diabetes seen after roux-en-y gastric bypass and vertical sleeve gastrectomy. Diabetes Technol Therap 2012;14:30-4.
7. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis. JAMA 2004;292:1724-1737.
8. Rubino F, Nathan D, Eckel R et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes organizations Diabetes Care 2016;39:861-877.
9. Guilbert L, et al. Seguridad y eficacia de la cirugía bariátrica en México: análisis detallado de 500 cirugías en un centro de alto volumen. Revista de Gastroenterología de México. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.002>
10. Herrera MF, Valencia A, Cohen R. Bariatric/Metabolic Surgery in Latin America. Am J Gastroenterol. 2019 Jun;114(6):852-853.
11. Iaconelli A, Panunzi S, De Gaetano A et al. Effects of bilio-pancreatic diversion on diabetic complications. Diabetes Care 2011;34:561-567.
12. Yan Y, Sha Y, Yao G, Wang S, Kong F, Liu H, Zhang G, Zhang H, Hu C, Zhang X. Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Medical Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus in Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore). 2016.

Manejo farmacológico de la diabetes tipo 2

9.1 ¿CUÁLES SON LOS MEDICAMENTOS PARA LA REDUCCIÓN DE PESO ÚTILES PARA CONTRIBUIR AL TRATAMIENTO DE LAS DIABETES APLICABLES EN LATINOAMÉRICA?

9.1.1 Iniciar el tratamiento con fármacos antiobesidad para facilitar la reducción de peso cuando el IMC > 27 kg/m², individualizando la prescripción y la dosificación para así evitar efectos adversos. Es preferible la liraglutida 3 mg/día para disminuir peso y control de la glucemia.

Recomendación de consenso

Justificación

Varios medicamentos, o combinación de ellos, han demostrado su eficacia en generar pérdida de peso de ≥5% del peso basal. Estos se indican en pacientes con diabetes con un IMC ≥27 kg/m². En Canadá actualmente están aprobados orlistat y liraglutida para el manejo crónico del peso¹. En Europa están aprobados liraglutida, orlistat y la combinación de naltrexona-bupropión. En Estados Unidos está aprobado fentermina a corto plazo (durante máximo 12 semanas), y a largo plazo orlistat, lorcaserina, fentermina/topiramato, naltrexona/bupropión y liraglutida.

Estas terapias coadyuvan a los cambios en el estilo de vida para el manejo crónico del peso. Los distintos estudios han demostrado que estos medicamentos mejoran el control glucémico y reducen las dosis de los fármacos hipoglucemiantes que pueden generar aumento de peso².

Existen pacientes respondedores y no respondedores a estos fármacos. Si no se logra una pérdida de peso de ≥5% (>3% según la guía Europea en los pacientes con diabetes) en los primeros 3 meses, o hay eventos adversos importantes durante su administración, el fármaco se debe discontinuar e intentar otro³.

ALAD publicó una guía que analiza en detalle el empleo de los medicamentos existentes. Se recomienda consultar el documento disponible en http://www.revistaalad.com/files/alad_supl_1_19_040-075.pdf

BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Wharton S, Pedersen SD, Lau DCW, Sharma AM. Weight Management in Diabetes. Can J Diabetes. 2018 Apr;42 Suppl 1:S124-S129.
2. Durrer Schutz D1, Busetto L2, Dicker D. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. Obes Facts. 2019;12(1):40-66.
3. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019 Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S81-S89.
4. Brajkovich I et al. Tratamiento del paciente con diabetes tipo 2 y obesidad, Disponible en http://www.revistaalad.com/files/alad_supl_1_19_040-075.pdf

9.2. ¿CUÁNDO Y CÓMO INICIAR UN TRATAMIENTO CON MONOTERAPIA EN UN PACIENTE CON DM2?

9.2.1 Se debe iniciar tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico, simultáneamente con el inicio de las modificaciones en el estilo de vida.

Recomendación B

9.2.2 En lugares donde se disponga de un programa estructurado, intensivo y validado para lograr cambios efectivos del estilo de vida a corto plazo, se podría aplazar la monoterapia hasta la siguiente medición de la A_{1c} (máximo a los tres meses), iniciándola solo en aquellos pacientes que no logran alcanzar la meta en ese momento o la pierden posteriormente.

Recomendación de consenso

9.2.3 Se debe iniciar monoterapia con metformina, mientras el paciente no esté inestable (con hiperglucemia extrema, cetosis o pérdida rápida de peso).

Recomendación A

9.2.4 Los principales efectos adversos de metformina son de tipo gastrointestinal. Por ello se debe administrar en dosis ascendentes partiendo de 500 mg/día en general, hasta llegar a 2000 mg/día; con el fin de mejorar la tolerancia al medicamento. Otro efecto adverso a vigilar en pacientes que reciben metformina es la deficiencia de vitamina B₁₂.

Recomendación de consenso

9.2.5 La metformina de liberación extendida (XR) puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.

Recomendación C

9.2.6 En caso de que la metformina no se pueda tolerar o esté contraindicada, se puede iniciar el manejo con otro antidiabético oral (ADO). Un

inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) es la mejor alternativa porque no aumenta el peso y tiene poco riesgo de hipoglucemia.

Recomendación B

9.2.7 La dosis de los iDPP-4 debe ajustarse cuando la tasa de filtración glomerular es menor o igual a 50 ml/min, con excepción de la linagliptina que se elimina por vía biliar.

Recomendación B

9.2.8 Los agonistas de GLP-1 son una opción para reemplazar a metformina. Tienen una eficacia superior a los ADOs y producen pérdida moderada de peso. Tienen el costo más elevado y un número considerable de pacientes presentan náusea y vómito que pueden ceder con el tiempo. La dosis debe escalarse progresivamente para mejorar la tolerancia.

Recomendación de consenso

9.2.9 Aunque no existe evidencia suficiente para saber si existe una asociación independiente entre el uso de medicamentos que actúan por vía de las incretinas y el riesgo de desarrollar pancreatitis; se recomienda no utilizar inhibidores de DPP-4 o agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Recomendación de consenso

9.2.10 Los inhibidores del transportador renal de glucosa SGLT-2 reducen la A_{1c} de forma similar a otros antidiabéticos orales, por reducción del umbral de glucosuria solo si existe hiperglucemia, por lo cual no causan hipoglucemia. Producen también una pérdida de peso por la eliminación urinaria de calorías, pero aumentan la frecuencia de infecciones bacterianas o micóticas en especial en las mujeres. Se han evaluado principalmente en combinación con otros antidiabéticos⁴⁷.

Recomendación de consenso

9.2.11 En pacientes con falla renal las meglitinidas son una opción para reemplazar a la metformina. Su efecto hipoglucemiante es similar al de las sulfonilureas y puede también llevar a hipoglucemia con la misma frecuencia, a pesar de tener una acción más corta.

Precaución

9.2.12 Las tiazolidinedionas son una opción para reemplazar a la metformina (actualmente en varios países solo está disponible la pioglitazona, en algunos aún está disponible rosiglitazona). Reducen la glucemia con mayor lentitud y aumentan el peso por incremento predominantemente subcutáneo de la grasa corporal. Además pueden producir edema periférico y fracturas distales en mujeres, por lo que se deben emplear con cuidado.

Precaución

9.2.13 Cuando la tasa de filtración glomerular está entre 30 y 45 ml/min, se puede utilizar la metformina en dosis media (hasta 1000 mg/día) y se debe valorar periódicamente la función renal.

Precaución

9.2.14 Las sulfonilureas son una opción para reemplazar a la metformina. Aunque poseen el efecto hipoglucemiante más rápido, pueden producir hipoglucemia e incrementar el peso. No se recomienda su uso en monoterapia.

Precaución

9.2.15 Acarbosa es una opción para reemplazar a la metformina. Su efectividad para reducir la glucemia es clínicamente inferior en monoterapia. Por su mecanismo de acción suelen producir flatulencia que puede llevar a intolerancia. Son una opción para llevar a la meta al paciente que ya se encuentra cerca de ella.

Precaución

9.2.16 La metformina se debe suspender cuando se presente un estado agudo de hipoxia, cuando se administra un medio de contraste o cuando se requiera una cirugía mayor.

Precaución

9.2.17 La metformina no debe utilizarse en pacientes alcohólicos, con insuficiencia hepática o con una tasa de filtración glomerular <30 ml/min.

Contraindicación

9.2.18 Ningún iDPP-4 debe usarse en falla hepática severa.

Contraindicación

9.2.19 En pacientes con falla renal no se debe usar glibenclamida.

Contraindicación

9.2.20 No se deben emplear tiazolidinedionas en pacientes con falla cardíaca.

Contraindicación

Justificación

En el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS)¹ se demostró que el control de la DM2 recién diagnosticada fue más efectivo cuando el manejo se inició con un fármaco (manejo intensivo) que cuando se inició solo con manejo dietario (manejo convencional). La mayor reducción de A1c se obtuvo con sulfonilureas o con insulina ultralenta (A1c promedio 7.0% vs. 7.9% en el grupo control durante 10 años), y en ambos grupos se redujo la incidencia de complicaciones microvasculares. El grupo de pacientes con sobrepeso que fueron tratados con metformina obtuvo una reducción menor de la A1c (promedio 7.4%) y aunque no se demostró

reducción de eventos microvasculares, su efecto fue significativamente mayor que el de clorpropamida, glibenclamida o insulina sobre todos los desenlaces relacionados con diabetes, mortalidad por cualquier causa y eventos cerebrovasculares². También se redujo significativamente la incidencia de muerte causada por diabetes en este grupo. El número necesario a tratar para evitar un evento con metformina fue de 4.

En el estudio ADOPT se demostró que en los pacientes con DM2 recién diagnosticada el tratamiento con gliburida (glibenclamida) alcanzó el punto más bajo de A1c en el menor tiempo pero tuvo la mayor proporción de fallas terapéuticas al cabo de 4 años, cuando se comparó con metformina y con rosiglitazona³. Desde el 2006, la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association – ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (European Association for the Study of Diabetes – EASD) vienen proponiendo un algoritmo que recomienda el manejo inicial con metformina al tiempo con los cambios terapéuticos del estilo de vida en todos los pacientes con DM2, por considerar que el manejo no farmacológico termina siendo insuficiente antes del primer año⁴ en la mayoría de los pacientes. Este enfoque ha sido adoptado por la gran mayoría de las guías de práctica clínica vigentes.

En un análisis de meta-regresión se demostró que la mayor parte del efecto de los antidiabéticos orales (ADO) se da en proporción directa al valor inicial de la A1c⁵. Esto se ha confirmado en un metaanálisis⁶ y permite concluir que la efectividad de los ADO es similar cuando se ajusta por la A1c inicial. En estudios que comparan directamente el efecto sobre la A1c de diferentes medicamentos en monoterapia, pareciera haber una superioridad estadísticamente significativa de la metformina sobre los iDPP4, pero la diferencia no tiene un significado clínico

consistente (Tabla 9.1). Adicionalmente, existe amplia experiencia con su uso, está disponible en forma genérica en todo el mundo, tiene un riesgo muy bajo de hipoglucemia y parece tener un modesto efecto reductor de peso en personas con DM2. También tiene un efecto favorable modesto sobre los lípidos⁷. En una revisión sistemática de ECCA no se encontró asociación entre metformina y acidosis láctica⁸.

Aunque los iDPP-4 son medicamentos de aparición mucho más reciente, también tienen un riesgo muy bajo de hipoglucemia y su efecto sobre el peso tiende a ser neutral. En estudios controlados con iDPP-4, se informó un efecto neutro sobre la incidencia de eventos cardiovasculares (infarto del miocardio, evento cerebrovascular y muerte)⁹. Linaagliptina ha demostrado seguridad en pacientes con insuficiencia renal a un año¹⁰.

Las sulfonilureas (especialmente la glibenclamida), incrementan considerablemente el riesgo de hipoglucemia, y aumentan el peso al compararlas con metformina (Tabla 9.1). Aunque las nuevas sulfonilureas como la glimepirida y la gliclazida han demostrado efectos favorables sobre el sistema cardiovascular a nivel experimental, no se ha demostrado que esto se acompañe de reducción de eventos cardiovasculares en experimentos clínicos controlados.

Las tiazolidinedionas producen el mayor aumento de peso y aunque el riesgo de hipoglucemia también es muy bajo, requieren un seguimiento de posibles eventos clínicos serios como falla cardíaca y fracturas. No hay estudios que comparen directamente la acarbosa y los agonistas de GLP-1 con otros antidiabéticos en monoterapia.

En un metaanálisis, los agonistas de GLP-1 mostraron una eficacia superior a metformina e iDPP-4 en reducción de A1c y en reducción de peso corporal⁴⁸.

9.3 ¿ES ÚTIL, SEGURO Y COSTO-EFICAZ INICIAR EL TRATAMIENTO CON MÁS DE UN MEDICAMENTO (TERAPIA COMBINADA INICIAL) EN COMPARACIÓN CON UN SOLO MEDICAMENTO PARA OBTENER UN CONTROL GLUCÉMICO ADECUADO EN ADULTOS CON DM2 RECIÉN DIAGNOSTICADA?

Recomendación:

En los pacientes con DM2 recién diagnosticada y niveles de HbA1c > 8%, se recomienda utilizar terapia combinada desde el inicio con metformina y otro antidiabético oral. Se recomienda que la selección del segundo antidiabético oral tenga en cuenta beneficios, efectos adversos y costos.

Recomendación B

BIBLIOGRAFÍA

Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Chu Y, Iyoha E, Maruthur NM. Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review no. 173. 2016.

9.4 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE INICIAR UN TRATAMIENTO COMBINADO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES EN UN PACIENTE CON DM2?

9.4.1 La meta de A1c debe alcanzarse en los primeros 3 a 6 meses de tratamiento y mantenerse en forma permanente para evitar las complicaciones crónicas de la diabetes.

Recomendación de consenso

9.4.2 Cuando la A1c inicial está al menos un punto porcentual por encima de la meta, es probable que esta no se pueda alcanzar con monoterapia

y debe considerarse la posibilidad de iniciar el manejo con una terapia combinada de ADO. Si la meta de A1c establecida para el paciente es menor a 7%, esta posibilidad debe considerarse cuando la A1c inicial está por encima de 8%.

Recomendación de consenso

9.4.3 La combinación de metformina con cualquiera de los otros ADOs es igualmente efectiva para bajar la A1c hasta 2 puntos porcentuales, pero es preferible la combinación de metformina con iDPP-4 porque ofrece el mejor balance riesgo-beneficio.

Recomendación B

9.4.4 La dosis de iDPP-4 es fija desde el comienzo pero la de metformina se debe administrar en dosis ascendentes partiendo de 500 mg/día hasta llegar a 2000 mg/día para optimizar la tolerancia al medicamento.

Precaución

9.4.5 Una vez definida la dosis de metformina, se debe preferir la combinación de fija de metformina con iDPP-4 en una sola tableta para mejorar adherencia.

Recomendación de consenso

Justificación

El seguimiento a largo plazo de estudios de intervención que comparan el manejo intensivo de la diabetes con el manejo convencional (UKPDS y Steno 2) ha demostrado que la incidencia de complicaciones no se reduce en el grupo control al optimizar el manejo y que el pronóstico sigue siendo mejor en el grupo tratado intensivamente desde un comienzo. Estudios experimentales sugieren que esto se debe a la memoria metabólica y los cambios epigenéticos que se producen cuando la glucemia se

mantiene elevada por un tiempo¹¹. Por lo tanto el control de la glucemia se debe lograr en el menor tiempo posible y mantener en forma permanente. La monoterapia con metformina logra en general una reducción de la A1c de uno a uno y medio puntos porcentuales mientras que la terapia combinada de metformina con otro ADO puede bajar la A1c dos o más puntos porcentuales (Tabla 9.2). Esto significa que por cada 4 a 8 pacientes con A1c superior a 8% (promedio $\geq 8.5\%$) tratados con terapia combinada en vez de monoterapia con metformina, al menos uno más alcanzará la meta de A1c menor a 7% en las primeras semanas o meses. Cuando se utiliza inicialmente la combinación de metformina con glibenclamida, aumenta el peso y el riesgo de hipoglucemia se eleva considerablemente, al punto que el número necesario para causar una hipoglucemia iguala el NNT para alcanzar la meta de A1c. Esto no ocurre al combinar metformina con iDPP-4 y adicionalmente se reduce significativamente la ganancia de peso (Tabla 2).

El control glucémico se mantiene hasta por 2 años pero todavía se requieren estudios que evalúen el efecto a largo plazo. El estudio GRADE está diseñado para evaluar la durabilidad del control glucémico a 7 años con combinaciones iniciales de metformina con otros antidiabéticos comparándolas con el manejo escalonado empezando por monoterapia con metformina.

9.5 ¿CUÁL ES EL FÁRMACO ANTIDIABÉTICO MÁS EFECTIVO Y SEGURO PARA ADICIONAR (SEGUNDO ANTIDIABÉTICO COMPARANDO GLIBENCLAMIDA, GLIMEPIRIDA/GLICLAZIDA, IDPP4, PIOGLITAZONA, ISGLT-2, AGONISTAS RGPL1, E INSULINA BASAL) EN PACIENTES CON DM2 QUE NO HAN

ALCANZADO LAS METAS DE CONTROL (O LAS HAN PERDIDO) CON MONOTERAPIA (METFORMINA)

9.5.1 Se debe agregar un segundo antidiabético cuando no se alcanza la meta después de 3 a 6 meses de tratamiento con monoterapia y pérdida significativa de peso, o cuando la meta se pierde posteriormente (ver tabla de evidencia en anexos).

Recomendación de consenso.

9.5.2 Todos los antidiabéticos tienen una efectividad similar cuando se agregan a metformina pero la combinación de metformina + iDPP-4 ofrece el mejor balance riesgo-beneficio porque no aumenta el peso y tiene poco riesgo de hipoglucemia.

Recomendación B

9.5.3 Se recomienda adicionar un segundo antidiabético oral en los pacientes con DT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia ($HbA_{1c} < 7\%$). Las diferentes combinaciones reducen de manera efectiva la HbA_{1c} , pero la combinación de metformina más inhibidores de la DPP4 y metformina más SGLT-2 presentan menores tasas de hipoglicemia.

Recomendación B

9.5.4 Se pueden usar otras combinaciones con las precauciones que se describen en el segmento 9.2 para cada uno de los antidiabéticos orales, ya que aplican de igual forma para su combinación con metformina.

Recomendación de consenso

Justificación

En el estudio UKPDS la adición de antidiabéticos orales al tratamiento inicial no logró evitar una

pérdida progresiva del control glucémico, aún en el grupo tratado intensivamente, pero probablemente esto se debió al diseño del estudio que buscaba evaluar principalmente la efectividad de la monoterapia. En un subgrupo donde se estableció un algoritmo proactivo para evitar la elevación de la glucemia de ayuno por encima de 102 mg/dL, sí se pudo sostener la A1c < 7%, aunque para ello se requirió agregar insulina a los pacientes tratados con sulfonilurea¹². Algo similar se logró en el estudio Steno 2, en el que todos los pacientes fueron iniciados con un solo medicamento pero rápidamente se adicionó otro antidiabético si la respuesta era insuficiente y la A1c se pudo mantener bastante estable en el grupo intensivo (y en el grupo control) durante los 7.8 años de seguimiento promedio¹³.

La ADA y la EASD vienen proponiendo un algoritmo para el manejo de la DM2 que incluye una amplia opción de antidiabéticos para agregar como segundo paso cuando falla la monoterapia (usualmente con metformina) y aunque describen las ventajas y desventajas de cada uno, consideran que no hay suficiente evidencia para preferir alguno¹⁴. La adición de una sulfonilurea ha sido la conducta preferida por la mayoría de los médicos y sigue recomendándose en la mayoría de las guías como la primera opción. La adición de sulfonilurea es muy efectiva para reducir la glucemia cuando se compara con el mantenimiento de la monoterapia con metformina, pero produce incremento de peso y aumenta el riesgo de hipoglucemia (Tabla 9.3). El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (National Institute for Clinical Excellence - NICE) considera la adición de un inhibidor de DPP-4 o una tiazolidinediona a metformina en vez de una sulfonilurea cuando el control de la glucemia se mantiene o llega a ser inadecuado ($A1c \geq 6.5\%$ o un valor más alto acordado con el paciente) y la persona se encuentra en riesgo serio de hipoglucemia y sus consecuencias, o cuando la sulfonilurea no es tolerada o está

contraindicada¹⁵. Dos ensayos clínicos de puntos cardiovasculares finales han reportado seguridad cardiovascular con el uso de DPP-4 en combinación con otros medicamentos antidiabéticos.

Sin embargo, la tiazolidinediona también aumenta el peso (Tabla 9.3) y debe ser administrada con precaución en pacientes con falla cardíaca, además por la posibilidad de producir edema y aumentar el riesgo de fracturas. Por el contrario, el inhibidor de DPP-4 puede ser tan efectivo como las demás alternativas pero no aumenta el peso ni el riesgo de hipoglucemia. Esto se ha demostrado no solamente en estudios que comparan la terapia combinada contra la monoterapia sino en estudios cabeza a cabeza que comparan los inhibidores con sulfonilureas al adicionarlos a metformina (Tabla 9.3). La adición de insulina basal a metformina es más eficaz que la de un inhibidor de DPP4 para controlar la glucemia pero también produce aumento de peso y aumenta el riesgo de hipoglucemia¹⁶.

9.6. ¿CUÁL ANTIDIABÉTICO SE CONSIDERA INDICADO COMO ADICIÓN AL TRATAMIENTO (TERCER ANTIDIABÉTICO COMPARANDO GLIBENCLAMIDA, GLIMEPIRIDA/ GLICLAZIDA, IDPP4, PIOGLITAZONA, ISGLT-2, AGONISTAS RGPL1, E INSULINA BASAL) EN PACIENTES CON DM2 QUE NO HAN ALCANZADO LAS METAS DE CONTROL (O LAS HAN PERDIDO) CON LA TERAPIA COMBINADA.

9.6.1 En pacientes con DM2 en tratamiento con terapia dual con metformina y otro antidiabético oral que no han alcanzado las metas de control, se recomienda la adición de un tercer medicamento. Las diferentes combinaciones reducen

de manera efectiva la HbA_{1c}, pero la adición de GLP-1 y SGLT-2 favorece la reducción de peso con un adecuado perfil de seguridad. (ver tabla de evidencia en anexos).

Recomendación B

9.6.2 Cuando se decide adicionar insulina o agonista de GLP-1 a las combinaciones de antidiabéticos orales, se debe contar con la asesoría del médico especialista. La vigilancia de riesgo de hipoglucemia es muy importante y debe considerarse el balance riesgo-beneficio de mantener una meta estricta.

Recomendación de consenso

9.6.3 La prescripción de tres antidiabéticos orales simultáneamente tiene poca evidencia. Debe ser individualizada y decidida por médicos especialistas en un centro de atención integral para el paciente con diabetes.

Recomendación de consenso

9.6.4 Se debe tener especial cuidado con la combinación de insulina con sulfonilurea y en particular con glibenclamida, puesto que aumenta el riesgo de hipoglucemia.

Precaución

Justificación

El estudio UKPDS demostró que el control glucémico se perdía gradualmente en las personas con DM2 a pesar de agregar un segundo medicamento antidiabético, algo que los investigadores atribuyeron al deterioro progresivo de la función de las células beta. Sin embargo esos mismos investigadores llamaron la atención sobre las múltiples barreras que impiden la adición oportuna de un tercer fármaco oral o de insulina¹⁷. Al final del estudio UKPDS el 58% de los pacientes estaba utilizando insulina para

lograr una A1c promedio de 7%. En el estudio Steno 2 el 55% de los pacientes terminaron usando insulina, pero el promedio de A1c fue de 7.7%¹⁸.

La facilitación de la dosificación y aplicación de la insulina de acción lenta debería favorecer su iniciación oportuna cuando no se alcanza la meta de A1c mediante la combinación de antidiabéticos orales. La adición de NPH a la hora de acostarse ha probado ser bastante efectiva y segura¹⁹, pero las nuevas insulinas análogas basales reducen significativamente el riesgo de hipoglucemia, especialmente nocturna, al compararlas con la insulina NPH^{20,21}.

La efectividad de agregar un tercer antidiabético es similar cuando se comparan entre sí, incluyendo insulina (Tabla 9.4), pero algunos incrementan el peso notoria mente como las tiazolidinedionas y la propia insulina. Los agonistas de GLP-1, por el contrario, parecieran tener una efectividad un poco mayor con una reducción notoria del peso corporal (Tabla 9.4). La adición de un inhibidor DPP-4 a la combinación de metformina y sulfonilurea ha sido poco estudiada y aunque se obtiene un efecto adicional sobre el control glucémico, también aumenta el riesgo de hipoglucemia²². Agregar insulina basal a la combinación de metformina más inhibidor DPP-4 parece ser una estrategia bastante efectiva, pero también puede aumentar el riesgo de hipoglucemia²³.

9.7 ¿CUÁNDO Y CÓMO DEBE INICIARSE INSULINOTERAPIA BASAL EN LAS PERSONAS CON DM2?

9.7.1 Se recomienda utilizar insulina basal (NPH, glargina, detemir o degludec) nocturna en pacientes clínicamente inestables, caracterizados por pérdida severa de peso, síntomas de descompensación persistente y/o cetonuria en cualquier etapa

de la enfermedad. Estos pacientes suelen tener una A1c > 9%.

Recomendación de consenso

9.7.2 La insulinoterapia basal puede iniciarse en pacientes con A1c fuera de meta a pesar de tratamiento optimizado con cambio terapéutico en el estilo de vida y uno o más antidiabéticos orales.

Recomendación A

9.7.3 Para la insulinización basal se puede emplear insulina NPH o análogos de acción prolongada. Estos últimos dan los mismos beneficios metabólicos que la insulina NPH con menor riesgo de hipoglucemia severa o nocturna. Es posible que la insulina detemir se asocie con una menor ganancia de peso que otras insulinas de acción prolongada.

Recomendación B

9.7.4 Cualquier insulina basal asociada a fármacos orales, se debe iniciar con una sola dosis al día.

Recomendación C

9.7.5 La dosis inicial para insulinización basal debe ser 10 Unidades/día o 0.2 Unidades/kg de peso/día, y debe titularse de acuerdo a la cifra de glucemia de ayuno. La frecuencia de contacto con el paciente debe ser alta, pues es un importante determinante del éxito de la terapia.

Recomendación C

9.7.6 Debe evitarse la inercia clínica en la transición a insulinización basal en DM2, dados los beneficios demostrados por la insulinización oportuna. Si el paciente de entrada presenta una A1c > 9%, se puede instaurar insulinización basal simultáneamente al cambio terapéutico en el estilo de vida.

Recomendación B

9.7.7 El empleo combinado de un agonista GLP-1 con insulina glargina resulta en una mejoría leve del

control glucémico, sin causar aumento de peso. Sus limitantes mayores son la náusea y un mayor costo.

Recomendación de consenso

9.7.8 No se debe emplear bomba de infusión continua de insulina para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Recomendación de consenso

Justificación

El estudio 4T (Treating to Target in Type 2 Diabetes)²⁴ evaluó la eficacia y seguridad a 3 años de tres esquemas diferentes de insulinización en pacientes con DM2 que no alcanzaban metas con antidiabéticos orales: adición de una insulina basal una vez al día, adición de insulina prandial tres veces al día o adición de una insulina premezclada dos veces al día. Si bien los esquemas de insulina basal, premezcla o prandial redujeron la A1c en niveles estadísticamente similares, los regímenes de insulina basal o premezcla produjeron menos ganancia de peso, y el esquema de insulina basal produjo significativamente menos hipoglucemia que los otros dos regímenes.

Otra opción es la inclusión de una dosis de un agonista GLP-1 a pacientes con tratados con una insulina basal (con o sin hipoglucemiantes orales) aumenta el porcentaje de casos que alcanzan una HBA1c menor de 7% (55% vs 30%), sin incrementar el peso corporal o la incidencia de hipoglucemia²⁵. Su limitante mayor es la inducción de efectos adversos gastrointestinales (náusea) y su costo²⁶.

En un estudio de comparación directa entre el análogo de acción prolongada insulina detemir e insulina NPH en pacientes con DM2, se alcanzó un nivel similar de control glucémico, con 65% menos hipoglucemia nocturna con detemir administrada en la

noche, y 87% menos hipoglucemia nocturna con detemir administrada en la mañana, respecto a insulina NPH²⁷. Otro estudio diseñado para evaluar si la frecuencia de administración de una insulina basal (en este caso el análogo de acción prolongada detemir) influye en la eficacia sobre control glucémico, evaluó en condiciones de práctica habitual la reducción de A1c y la ocurrencia de eventos adversos en pacientes con diabetes tipo 2 que recibían el análogo basal una o dos veces al día²⁸. La administración una vez al día se asoció con una eficacia ligeramente mayor sobre el control glucémico y con una menor dosis total de insulina, que la administración dos veces al día.

En un estudio de comparación directa entre el nuevo análogo de acción prolongada insulina degludec e insulina glargina en pacientes con DM2, el control glucémico fue igual en los dos grupos, con una tasa ligeramente menor de hipoglucemias en el grupo de insulina degludec²⁹.

En un estudio de meta-regresión en que se analizó la relación entre la frecuencia de contacto, la dosis de insulina basal alcanzada, y la reducción de A1c en estudios de insulinización en DM2, la frecuencia de contactos telefónicos y personales fueron predictores fuertes e independientes del éxito de la terapia insulínica³⁰. En un ensayo clínico que comparó directamente el tratamiento con insulino terapia basal versus infusión continua de insulina con bomba en pacientes recientemente diagnosticados con diabetes tipo 2³¹, no se encontraron diferencias en términos de control glucémico, función de la célula beta o lípidos plasmáticos entre los dos grupos.

En el estudio FINE (First Basal Insulin Evaluation), una evaluación observacional prospectiva del uso de insulinas basales en Asia, se encontró que desde el momento en que existe la indicación hasta el momento en que se inicia la terapia con insulina

basal, transcurrieron en promedio 9 años, lo cual refleja un grado inaceptable de inercia clínica³².

9.8 ¿ES ÚTIL, SEGURO Y COSTO-EFICAZ UTILIZAR INSULINOTERAPIA BASAL CON INSULINA NPH EN FORMA PERMANENTE COMPARADO CON LOS DIFERENTES ANÁLOGOS DE ACCIÓN PROLONGADA EN PACIENTES CON DM2 QUE NO HAN ALCANZADO LAS METAS DE CONTROL?

9.8.1 En pacientes que requieran manejo con insulina basal se recomienda el tratamiento con insulina NPH. Los análogos de insulina basales deben ser considerados en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia (ver tabla de evidencia en anexos).

9.9 ¿CUÁL ES EL PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES QUE DEBEN RECIBIR BOLOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA, O UN ESQUEMA BASAL-PLUS O PREMEZCLAS DE INSULINA EN PACIENTES CON DM2 QUE RECIBEN INSULINOTERAPIA BASAL?

9.9.1 Se debe adicionar un bolo de insulina prandial, ya sea insulina cristalina o un análogo de acción rápida (aspart, glulisina o lispro) cuando el paciente está en terapia con insulina basal, con o sin antidiabéticos orales, y se encuentra fuera de meta de control metabólico. La progresión debe hacerse oportunamente cuando el paciente se encuentra fuera de metas y la información clínica sugiere que es a expensas de elevaciones glucémicas posprandiales, y que ajustes en la insulina basal no conseguirán llevar el paciente a metas.

Recomendación C

9.9.2 El primer bolo se puede adicionar indistintamente a la comida más grande, o a la que produce la mayor elevación glucémica posprandial.

Recomendación C

9.9.3 Se debe iniciar con bolos prandiales de 4 Unidades antes de la comida elegida, e ir titulando la dosis de acuerdo a las glucometrías 2 horas después de comer.

Recomendación de consenso

9.9.4 La adición de bolos prandiales debe acompañarse de un énfasis en la adherencia a la dieta para evitar que el paciente caiga en un ciclo de ganancia de peso-resistencia a la insulina-mal control metabólico-incremento de la dosis prandial-ganancia de peso.

Recomendación de consenso

9.9.5 Cuando se haga la transición a un esquema basal-bolo, se deben suspender las sulfonilureas si el paciente se encuentra en tratamiento con una.

Recomendación de consenso

9.9.6 La evidencia actual no muestra superioridad del esquema basal bolo sobre las premezclas.

Recomendación C

Justificación

En el paciente que vive con una sola dosis de insulina NPH, una disyuntiva frecuente es si resulta mejor adicionarle un bolo prandial o una segunda dosis de NPH. Un ensayo clínico controlado que se dirigió específicamente a esta pregunta³³, encontró que en pacientes con DM2, la adición de un bolo prandial produjo mayores reducciones de A1c a 3 meses, así como cambios favorables en el perfil de lípidos, respecto a la adición de una segunda dosis de NPH.

Un estudio que comparó la optimización de la insulización basal versus la adición de un bolo prandial en pacientes con DM2 que se encontraban fuera de control con antidiabéticos orales más insulina basal, halló que la adición de un solo bolo prandial a la comida principal se tradujo en un porcentaje mucho mayor de los pacientes alcanzando la meta de control glucémico (22% versus 8%), y en una reducción significativamente mayor de la A1c promedio (-0.37 versus -0.11%). Este cambio se obtuvo sin mayor ganancia de peso y sin mayor riesgo de hipoglucemia³⁴.

En un estudio que comparó directamente la eficacia y seguridad de terapia basal-bolo con insulina NPH + cristalina versus análogo de acción prolongada (detemir) + análogo de acción rápida (aspart); no hubo diferencias en control glucémico o incidencia de eventos adversos entre los dos grupos³⁵. Un estudio que comparó un análogo de acción prolongada (glargina) con una insulina de acción intermedia (insulina lispro-protamina, una insulina con un perfil farmacocinético similar a NPH), en terapia basal-bolo, confirmó el hallazgo de una eficacia similar con menor ganancia de peso y menor riesgo de hipoglucemia empleando el análogo de acción prolongada, esta vez en el contexto de la terapia basal-bolo³⁶.

9.10 ¿SON RECOMENDABLES LAS INSULINAS PREMEZCLADAS EN DM2?

9.10.1 Las insulinas premezcladas son una herramienta terapéutica eficaz, que se debe considerar en algunos pacientes.

Recomendación B

9.10.2 Al emplear esquemas de insulioterapia basados en insulinas premezcladas, se debe tener en consideración el riesgo de hipoglucemia, particularmente en adultos mayores.

Recomendación C

9.10.3 El uso de insulinas premezcladas requiere un paciente con rutinas y hábitos constantes y predecibles.

Recomendación de consenso

Justificación

En un ensayo clínico que comparó directamente insulinas premezcladas con terapia basal-bolo en pacientes con DM2 que estaban fuera de control metabólico³⁷, ambas terapias produjeron reducciones similares de la A1c, sin diferencias significativas en dosis de insulina, ganancia de peso o riesgo de hipoglucemia. Los pacientes de este estudio nunca habían recibido insulina, y fueron sometidos a un período de “adaptación” a la insulinoterapia de 6 meses de duración. Un sub-análisis de este mismo estudio, enfocado en los pacientes mayores de 65 años, encontró que en estos pacientes las insulinas premezcladas, a pesar de brindar buena eficacia en reducción de A1c, incrementan de forma estadística y clínicamente significativa el riesgo de hipoglucemia y la ganancia de peso frente a la terapia con insulina basal³⁸. De acuerdo a un análisis combinado de ensayos clínicos de titulación forzada³⁹, en pacientes con edad avanzada o marcada hiperglucemia antes de acostarse, las insulinas premezcladas brindaron mayores reducciones de A1c que insulinas análogas de acción prolongada.

En un estudio de costo-efectividad que comparó los costos de la terapia basal-bolo con [insulina análoga basal (glargina) + insulina análoga de acción rápida (glulisina)] versus insulinas premezcladas, la terapia con insulinas premezcladas resultó ser más costosa por punto porcentual de A1c reducida⁴⁰.

9.11 ¿CÓMO SE DEBE APLICAR LA INSULINA?

9.11.1 Si existen los recursos para hacerlo, se debe brindar al paciente la opción de aplicar la insulina con dispositivos tipo pluma y con agujas de 4, 5 u 8 mm.

Recomendación C

9.11.2 Si se emplean agujas de 12 mm, se debe indicar al paciente que forme un pliegue al hacer la aplicación de insulina, y en pacientes muy delgados se debe indicar la inyección a un ángulo de 45 grados para minimizar el riesgo de aplicación intramuscular o intracutánea.

Recomendación C

9.11.3 Es recomendable rotar periódicamente el sitio de aplicación de la insulina, pero no el área de aplicación (por ejemplo abdomen, muslo, brazo).

Recomendación C

9.11.4 Es recomendable no repetir el uso de las jeringuillas de insulina o agujas para la pluma de aplicación de insulina.

Recomendación de consenso

Justificación

Estudios de percepción de los pacientes han mostrado una menor percepción de dolor por parte de los pacientes con el uso de dispositivos tipo pluma respecto a las jeringuillas convencionales⁴¹.

Un estudio que comparó la aplicación de insulina con agujas para dispositivos tipo pluma de diferentes calibres y longitudes en 173 pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, encontró igual control glucémico e igual pérdida de insulina pero mayor preferencia por parte de los pacientes por las agujas de 4mm de longitud calibre 32G respecto a las agujas de 5 u 8 mm de calibre 31G⁴².

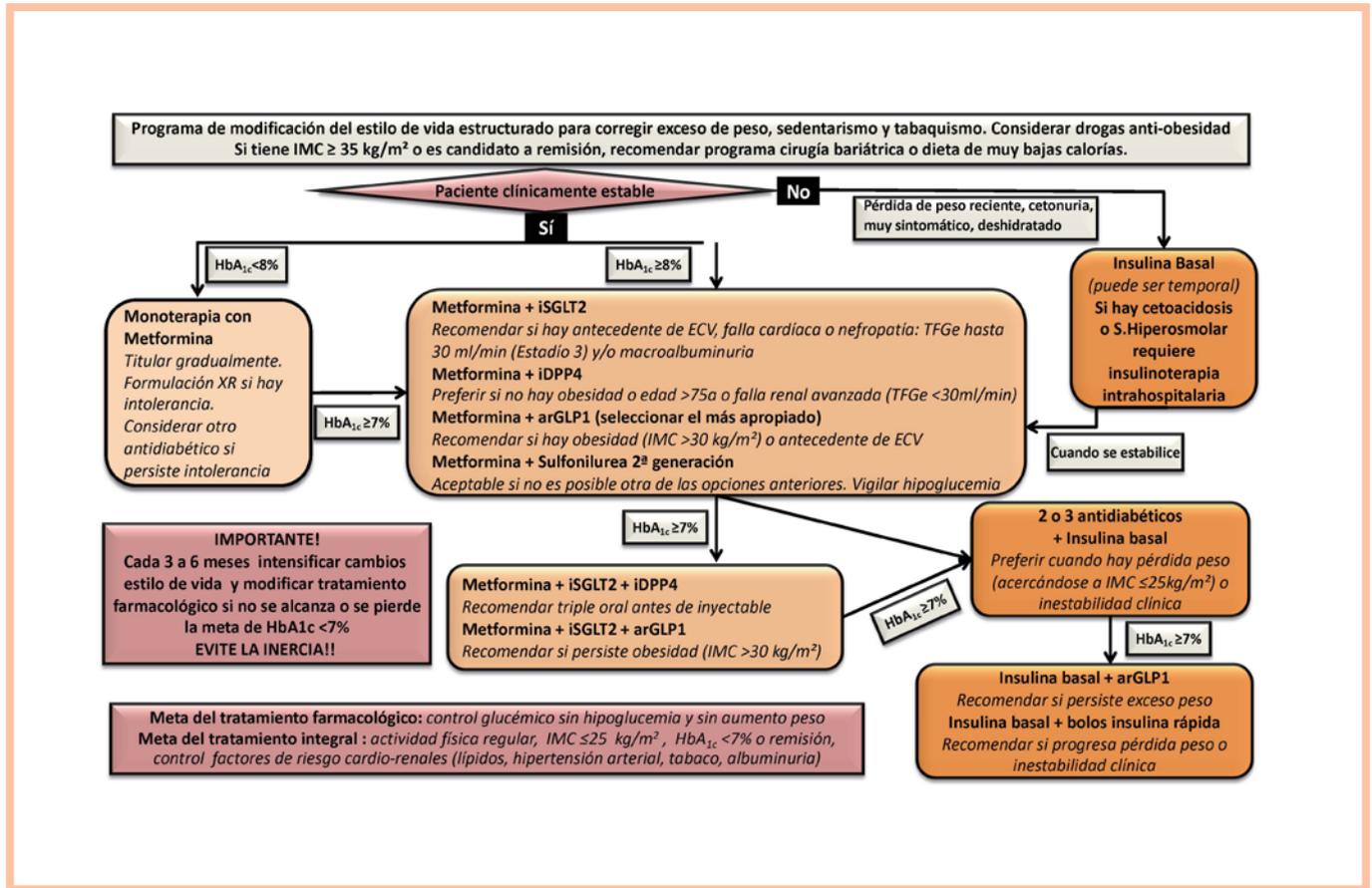


FIGURA 9.1. Algoritmo de manejo farmacológico e integral de las personas con diabetes Tipo 2.

En un estudio ecográfico en pacientes con diabetes, se encontró que el grosor promedio del pániculo adiposo era 14 mm en el área abdominal, 6 mm en la cara lateral del muslo, 8 mm en el área superior del muslo, y 14 mm en el área medial del muslo⁴³. Se ha documentado que el entrenamiento del paciente en la técnica apropiada y la selección de la longitud correcta de aguja, reducen el riesgo de inyección intramuscular o intracutánea⁴⁴.

Estudios con insulina radiomarcada han demostrado que el sitio de aplicación influye en la velocidad de absorción de la insulina aplicada⁴⁵, de forma que es significativamente más rápida en abdomen que en muslos o brazos. La rotación constante del área de aplicación podría resultar en una farmacocinética errática de la insulina aplicada.

En un estudio que incluyó 22 centros de diabetes en Europa, la incidencia de lipodistrofia no se relacionó con la longitud de la aguja, el género, el uso de pliegues, el ángulo de aplicación, el aseo del área de aplicación o el tiempo que se toma la inyección⁴⁶.

9.12 ¿CUÁL DEBE SER EL MANEJO DE UN PACIENTE QUE ESTÉ CON UN TRATAMIENTO DIFERENTE AL PROPUESTO EN ESTAS GUÍAS?

9.12.1 Todo paciente que reciba un tratamiento diferente al aquí recomendado y se encuentre en metas y libre de efectos adversos, debe mantener la terapia que recibe.

Recomendación de consenso

9.12.2 Si el paciente presenta una o más contraindicaciones para la terapia que viene recibiendo, esta se debe modificar a las recomendaciones de la presente guía.

Recomendación de consenso

9.12.3 Se aconseja cambiar la terapia, si existe otra de menor costo e igual efectividad.

Recomendación de consenso

9.12.4 Si el paciente no está en metas o presenta efectos adversos con la terapia que recibe, se recomienda cambiar a las recomendaciones de la presente guía.

Recomendación de consenso

BIBLIOGRAFÍA

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
2. 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;352:854-65.
3. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
5. Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM et al. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2137-9.
6. Esposito K, Chiodini P, Ceriello A et al. A nomogram to estimate the proportion of patients at hemoglobin A1c target <7% with noninsulin antidiabetic drugs in type 2 diabetes: a systematic review of 137 randomized controlled trials with 39 845 patients. *Acta Diabetol* 2012;[Epub ahead of print].
7. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2005; 3:CD002966.
8. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002967.
9. Rosenstock J, Perlovi V, Johansen O et al. 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* 2018; 321.
10. McGill J, Sloan L, Newman J et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:237-244.
11. Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:S68-74.
12. Wright A, Burden ACF, Paisey RB et al. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57) *Diabetes Care* 2002;25:330-336.
13. Gæde P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-1596.
15. Adler AI, Shaw EJ, Stokes T et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2009; 338:b1668.
16. Aschner P, Chan J, Owens DR et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-2269.
17. Cook MN, Girman CJ, Stein PP et al. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:995-1000.
18. Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism* 2003;52:19-23.
19. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:758-767.
20. Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD005613.
21. Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011;13:S53-S64.
22. Hermansen K, Kipnes M, Luo E et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:733-45.
23. Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N et al. Combination therapies of DPP4 inhibitors and GLP1 analogues with insulin in type 2 diabetic patients: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;[Epub ahead of print].
24. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
25. Aroda V, Rosenstock J, Wysham et al. 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;39: 1972-1980.
26. Goldman J, Trujillo J. iGlarLixi: A fixed ratio combination of insulin glargine 100U/ml and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacol* 2017 Nov;51(11):990-999.
27. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P et al. Comparison of once-daily insulin detemir with nph insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28:1569-81.
28. Fontaine P, Gin H, Pinget M et al. Effect of insulin detemir dose frequency on clinical outcomes in patients with diabetes in PREDICTIVE. *Adv Ther* 2009;26:535-551.
29. Zinman B, Fulcher G, Rao PV et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin

- glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2011;377:924–31.
30. Swinnen SG, Devriés JH. Contact frequency determines outcome of basal insulin initiation trials in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52: 2324–2327.
 31. Zeng L, Lu H, Deng H et al. Noninferiority effects on glycemic control and β -cell function improvement in newly diagnosed type 2 diabetes patients: basal insulin monotherapy versus continuous subcutaneous insulin infusion treatment. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:35.42.
 32. Tsai ST, Pathan F, Ji L et al. First insulinization with basal insulin in patients with Type 2 diabetes in a real-world setting in Asia. *J Diabetes* 2011;3:208–216.
 33. Ceriello A, Del Prato S, Bue-Valleskey J et al. Premeal insulin lispro plus bedtime NPH or twice-daily NPH in patients with type 2 diabetes: acute postprandial and chronic effects on glycemic control and cardiovascular risk factors. *J Diabetes Compl* 2007;21:20–27.
 34. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C et al. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1020–1027.
 35. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:564–569.
 36. Koivisto V, Cleall S, Pontiroli AE et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13: 1149–1157.
 37. Miser WF, Arakaki R, Jiang H et al. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal–bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther* 2010;32:896–908.
 38. Wolffenbuttel BH, Klaff LJ, Bhushan R et al. Initiating insulin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes: efficacy and safety of lispro mix 25 vs. basal insulin combined with oral glucose-lowering agents. *Diabetic Med* 2009;26:1147–1155.
 39. Fonseca V, Davidson J, Home P et al. Starting insulin therapy with basal insulin analog or premix insulin analog in T2DM: a pooled analysis of treat-to-target trials. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1621–1628.
 40. Levin PA, Zhang Q, Mersey JH et al. Glycemic control with insulin glargine plus insulin glulisine versus premixed insulin analogues in real-world practices: a cost-effectiveness study with a randomized pragmatic trial design. *Clin Ther* 2011;33:841–850.
 41. Anderson BJ, Redondo MJ. What Can We Learn from Patient-Reported Outcomes of Insulin Pen Devices? *J Diabetes Sci Technol* 2011;5: 1563.1571.
 42. Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J et al. Comparative glycaemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm 3 32 gauge insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:1531–4.
 43. Frid A, Lindén B. Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:1638.
 44. Strauss K. Insulin injection techniques. *Pract Diabetes Int* 1998;15: 181.184.
 45. Frid A, Lindén B. Intraregional differences in the absorption of unmodified insulin from the abdominal wall. *Diabet Med* 1992;9: 236.239.
 46. Strauss K, De Gols H, Hannet I et al. A pan-European epidemiologic study of injectable therapy injection technique in patients with diabetes. *Pract Diabet Int* 2002;19:71–6.
 47. Clar C, Gill JA, Court R et al. Systematic review of SGLT-2 inhibitors in dual or triple therapy in diabetes mellitus. *BMJ Open* 2012;2:e001007.
 48. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight, a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:672658.
 49. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335
 50. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-1326.

Manejo intrahospitalario de la diabetes tipo 2

10.1 ¿CUÁL DEBE SER EL MANEJO DE UN PACIENTE QUE ES DIAGNOSTICADO CON DM2 DURANTE UNA HOSPITALIZACIÓN POR OTRA CAUSA?

10.1.1 Se aconseja la medición de glucemia a todos los pacientes que ingresen a un hospital.

Recomendación de consenso

10.1.2 Se aconseja la medición de A1c a todos los pacientes con glucemia de ingreso mayor a 140 mg/dL, lo cual permite distinguir diabéticos no diagnosticados de aquellos con hiperglucemia por estrés.

Recomendación de consenso

10.1.3 Se aconseja un control glucémico similar y un manejo similar en pacientes con diabetes de novo, hiperglucemia por estrés o diabetes previamente diagnosticada.

Recomendación de consenso

10.1.4 Se recomienda un manejo proactivo mediante la utilización de esquemas basal/bolo con esquemas de corrección, para la mayoría de pacientes con hiperglucemia intrahospitalaria.

Recomendación A

10.1.5 En el paciente con diabetes o hiperglucemia hospitalizado, es obligatorio realizar glucometría como mínimo antes de cada comida principal y

antes de dormir. En pacientes sin vía oral la frecuencia de medición debe ser cada 4 a 6 horas.

Recomendación de consenso

10.1.6 Se aconseja que cada centro hospitalario tenga un protocolo para el manejo de la hiperglucemia y de la hipoglucemia.

Recomendación de consenso

10.1.7 No se recomienda la utilización de escalas móviles para el tratamiento intrahospitalario.

Precaución

Justificación

La hiperglucemia es un hallazgo común en pacientes hospitalizados, se calcula que uno de cada tres o cuatro pacientes hospitalizados, presenta diabetes o desarrolla hiperglucemia por estrés. La identificación y tratamiento de la hiperglucemia es muy importante. La morbimortalidad de pacientes con diabetes en el hospital es mayor que la de personas sin diabetes; esta cifra es aún mayor en pacientes con hiperglucemia cuyo primer reconocimiento se realiza durante la hospitalización (sepan o no que tienen diabetes). En una cohorte de 793 pacientes, solo el 29% de pacientes sin historia de diabetes pero con glucemia superior a 180 mg/dL fueron tratados. Estos pacientes tuvieron una probabilidad 9.3 veces mayor de morir con respecto a pacientes con diabetes conocida que presentaban la misma

cifra de glucemia¹. La mayoría de pacientes con diabetes hospitalizados lo están por una condición diferente a su estado metabólico y por tanto la corrección de la hiperglucemia raramente es el foco primario de atención. Es muy común en el mundo, y Latinoamérica no es la excepción, el uso inveterado de la escala móvil de insulina. La comparación del esquema tradicionalmente utilizado con el esquema basal/bolo (BB) con insulinas análogas, se realizó en un ensayo clínico controlado en pacientes no quirúrgicos: La meta de una glucemia inferior a 140 mg/dL se alcanzó en 66% de los pacientes con esquema BB y tan solo en el 38% del grupo de quienes se trataron con escala móvil². La dosis usual de inicio para pacientes que no recibían insulina está entre 0.2 y 0.5 Unidades (U)/ kg/día; el límite inferior de este rango se prefiere en pacientes de edad avanzada, con desnutrición y/o con insuficiencia renal crónica (IRC) estadio 3 (depuración de creatinina < 45ml/min). Empleando la dosis menor, los pacientes con IRC estadio 3 tuvieron una frecuencia de hipoglucemia mucho menor (30% versus 15.8%), sin que se afectara el número de pacientes que alcanzaron las metas de control propuestas³.

En referencia a la intensidad de la meta a alcanzar, en un metaanálisis y revisión sistemática que incluyó 19 estudios, se concluyó que un control más intenso en pacientes hospitalizados no críticos, no se asocia con efectos sobre el riesgo de muerte, infarto de miocardio o ECV. Por el contrario, con una meta más estricta se observó un incremento del riesgo de hipoglucemia con un OR de 1.58 (IC 95%: 0.97-2.57), en particular en pacientes quirúrgicos. El control intensivo solo mostró efecto favorable en el riesgo de infección⁴. Por tanto, no se recomienda en estos pacientes una meta inferior a 110 mg/dL, ni superior a 180 mg/dL. Se considera apropiada una meta de glucemia de ayuno entre 110 y 140 mg/dL en la mayoría de pacientes, y es aceptable una meta entre 140 y 180 mg/dL en

pacientes de edad avanzada, frágiles, con IRC u otras comorbilidades.

En cuanto al tipo de insulina, existe un estudio que comparó directamente el esquema BB utilizando insulinas análogas (detemir/aspart) versus insulinas humanas (NPH/Regular). El control glucémico, así como el riesgo de hipoglucemia, fueron similares entre los dos grupos⁵. El esquema basado en insulinas análogas puede ser más conveniente en pacientes que no están recibiendo vía oral, pero en aquellos que están comiendo normalmente no hay evidencia a favor de los análogos sobre las insulinas tradicionales.

TABLA 10.1. Recomendaciones de manejo del paciente con diabetes en una sala médica no crítica

Tipo de insulina
<ul style="list-style-type: none"> Se deben discontinuar todos los antidiabéticos orales al ingreso al hospital. La estrategia basal-bolo se puede realizar con insulinas NPH y Regular, o si las condiciones lo permiten con insulinas análogas.
Dosis de insulina
<ul style="list-style-type: none"> 0.3 U/kg/día en pacientes con edad avanzada, IRC o desnutrición. 0.4 U/kg/día cuando la glucemia al ingreso está entre 140 y 200 mg/dL. 0.5 U/kg/día cuando la glucemia al ingreso está entre 200 y 400 mg/dL.
Distribución de la dosis de insulina
<ul style="list-style-type: none"> La mitad de la dosis se debe administrar como insulina basal y la otra mitad como insulina rápida o ultrarrápida. Para glucometrías preprandiales mayores a 140 mg/dL debe administrarse insulina de acción corta suplementaria a través de un protocolo preestablecido de escala de corrección (idealmente de tres columnas).
Horario de las aplicaciones
<ul style="list-style-type: none"> El análogo de insulina basal se administra una vez en el día siempre a la misma hora. La insulina NPH habitualmente requiere la administración dos veces en el día. Las insulinas rápidas o ultrarrápidas se inician en tres dosis iguales, divididas para cada comida principal. No deben administrarse si el paciente no está recibiendo vía oral o es incapaz de comer. Si el paciente es capaz de comer y se espera que lo haga, se administra insulina rápida o ultrarrápida suplementaria antes de cada comida siguiendo columna “estándar” de la tabla 10.7

(Continúa)

TABLA 10.1. Recomendaciones de manejo del paciente con diabetes en una sala médica no crítica (cont.)

Horario de las aplicaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Si el paciente no va a comer, se debe administrar insulina rápida o ultrarápida suplementaria cada 6 horas (6-12-18-24) siguiendo el ajuste de la columna “sensible” de la tabla 10.7 • Si la glucometría de ayuno o el valor medio durante el día es superior a 140 mg/dL, se aumenta la insulina basal en 20%. • Si hay glucometrías de ayuno inferiores a 110 mg/dL, se disminuye la dosis de insulina en 20%. • Si el control glucémico no es satisfactorio a pesar de los suplementos, se debe avanzar o la columna “insulino-resistente” en la tabla 10.7 • Las 4 glucometrías mínimas recomendadas se distribuirán así: una antes de cada comida principal y otra a las 10 de la noche, o cada 4-6 horas si el paciente no está recibiendo vía oral.

TABLA 10.2. Metas glucémicas en el paciente con diabetes hospitalizado o en el paciente con hiperglucemia asociada a estrés durante la hospitalización

Meta de glucemia (mg/dL)	Comentario
< 110	No se recomienda
110-140	Apropiada
140-180	Adecuada en pacientes seleccionados (edad avanzada, IRC, desnutrición)
> 180	No se recomienda

10.2 ¿CUÁL ES EL MEJOR TRATAMIENTO PARA MANTENER EL CONTROL GLUCÉMICO EN UN PACIENTE CON DM2 ESTABLE HOSPITALIZADO EN UNA SALA DE MEDICINA GENERAL POR ENFERMEDAD INTERCURRENTE?

10.2.1 Para la mayoría de los pacientes con DM2, se recomienda el uso un esquema de múltiples inyecciones de insulinas con un monitoreo proactivo (glucometrías al menos antes de cada alimento).

10.2.2 No existe evidencia de la superioridad de algún tipo de insulina (ver tabla de evidencia en anexos).

10.2.3 Se recomienda realizar HbA1c en todos los pacientes con diabetes o hiperglucemia (glucosa mayor a 140mg/dL) que ingresan a hospital si no se ha realizado en los últimos 3 meses (ver tabla de evidencia en anexos).

10.2.4 En pacientes con hipoglucemiantes orales: Se recomienda la transición a un esquema de insulina basal/bolos en aquellos pacientes en descontrol o que tengan contraindicación para hipoglucemiantes orales.

Recomendación de consenso basada en evidencia de la seguridad o contraindicaciones para el uso de medicamentos dependiendo de la estabilidad del paciente o causa de Hospitalización

10.3 ¿CUÁL DEBE SER EL MANEJO DE UN PACIENTE CON DM2 EN UNA DESCOMPENSACIÓN AGUDA?

10.3.1 En pacientes con cetoacidosis diabética (CAD) se puede utilizar un algoritmo siguiendo las recomendaciones de las figuras 10.1 (Manejo de insulina), 10.2 (Manejo de líquidos) y 10.3 (Manejo de electrolitos).

Recomendación de consenso

10.3.2 Se aconseja la vía intravenosa como la más apropiada para la administración de insulina, a las dosis sugeridas en la figura 10.1.

Recomendación B

10.3.3 En adultos con CAD, la administración de 500 mL/hora de solución salina normal por las primeras 4 horas, y luego 250 mL/hora por las siguientes 4 horas, puede ser apropiado para la mayoría de pacientes.

Recomendación B

10.3.4 La administración de líquidos en pacientes con síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH)

debe ser individualizada a la condición clínica del paciente y a las comorbilidades presentes.

Recomendación de consenso

10.3.5 Para la infusión continua de insulina, se recomienda emplear insulina regular.

Recomendación A

10.3.6 En la transición de infusión continua a administración subcutánea, se deben preferir las insulinas análogas.

Recomendación A

Justificación

Los objetivos del tratamiento de las complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes incluyen la resolución de la cetoacidosis, la restauración de un volumen plasmático efectivo y la corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos. También es importante la prevención de alteraciones mediante el diagnóstico y tratamiento oportunos de potenciales enfermedades concomitantes que hayan desencadenado el cuadro de descompensación aguda. La

realización de estudios clínicos en pacientes con CAD o SHH no es fácil, en razón a evidentes cuestionamientos éticos. No obstante, hay evidencia en aspectos fundamentales para el tratamiento de estas entidades.

Está bien establecida la utilización de infusión continua de insulina a bajas dosis, lo cual genera un control glucémico equivalente o superior al que brindan esquemas que utilizaban dosis más elevadas o administración de insulina en forma de bolos^{6,7}. Asimismo para el tratamiento de adultos con CAD, un remplazo de líquidos significativo en las primeras 8 horas, tiene efectos positivos y más rápida mejoría de los parámetros bioquímicos⁸. En un estudio que comparó la utilización de insulina regular contra el análogo de acción rápida glulisina, no se encontraron diferencias en la duración del tratamiento o en la cantidad de insulina requerida hasta la resolución de la CAD⁹. No obstante, en este mismo estudio se demostró que la transición a esquema subcutáneo mostraba una tasa de hipoglucemia mayor con insulina regular (41%) que con el análogo (15%) para un control glucémico similar.

TABLA 10.3. Criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética (CAD) y de síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH). Fórmula del anion gap: $[Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$. Osmolaridad sérica efectiva: $[2 * Na^+] + [Glucemia (mg/dL)/18] + [Nitrógeno uréico (mg/dL)/2.8]$

Variable	SHH	CAD		
		Leve	Moderada	Severa
Glucemia (mg/dL)	> 600	> 250	> 250	> 250
pH	> 7.30	7.25 - 7.30	7.0 - 7.24	< 7.00
Bicarbonato (mEq/L)	> 15	15 - 18	10 - 14.9	< 10
Cetonuria	Baja	Positiva	Positiva	Positiva
Cetonemia	Baja	Positiva	Positiva	Positiva
Osmolaridad sérica (mOsm/kg)	> 320	Variable	Variable	Variable
Anion gap	Variable	> 10	> 12	> 12
Estado mental	Estupor/coma	Alerta	Somnolencia	Estupor/coma

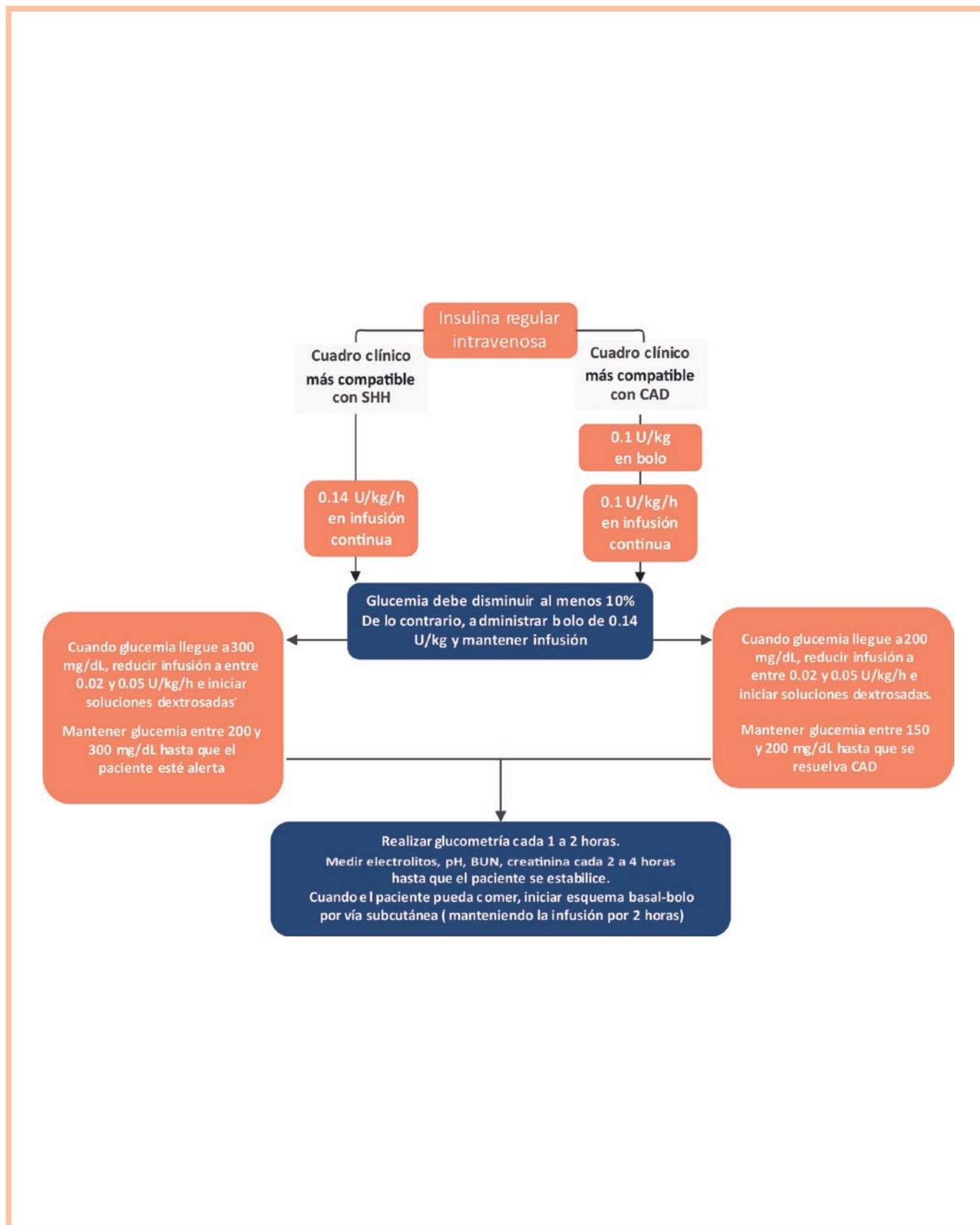


FIGURA 10.1. Manejo de insulino terapia en las complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes tipo 2.

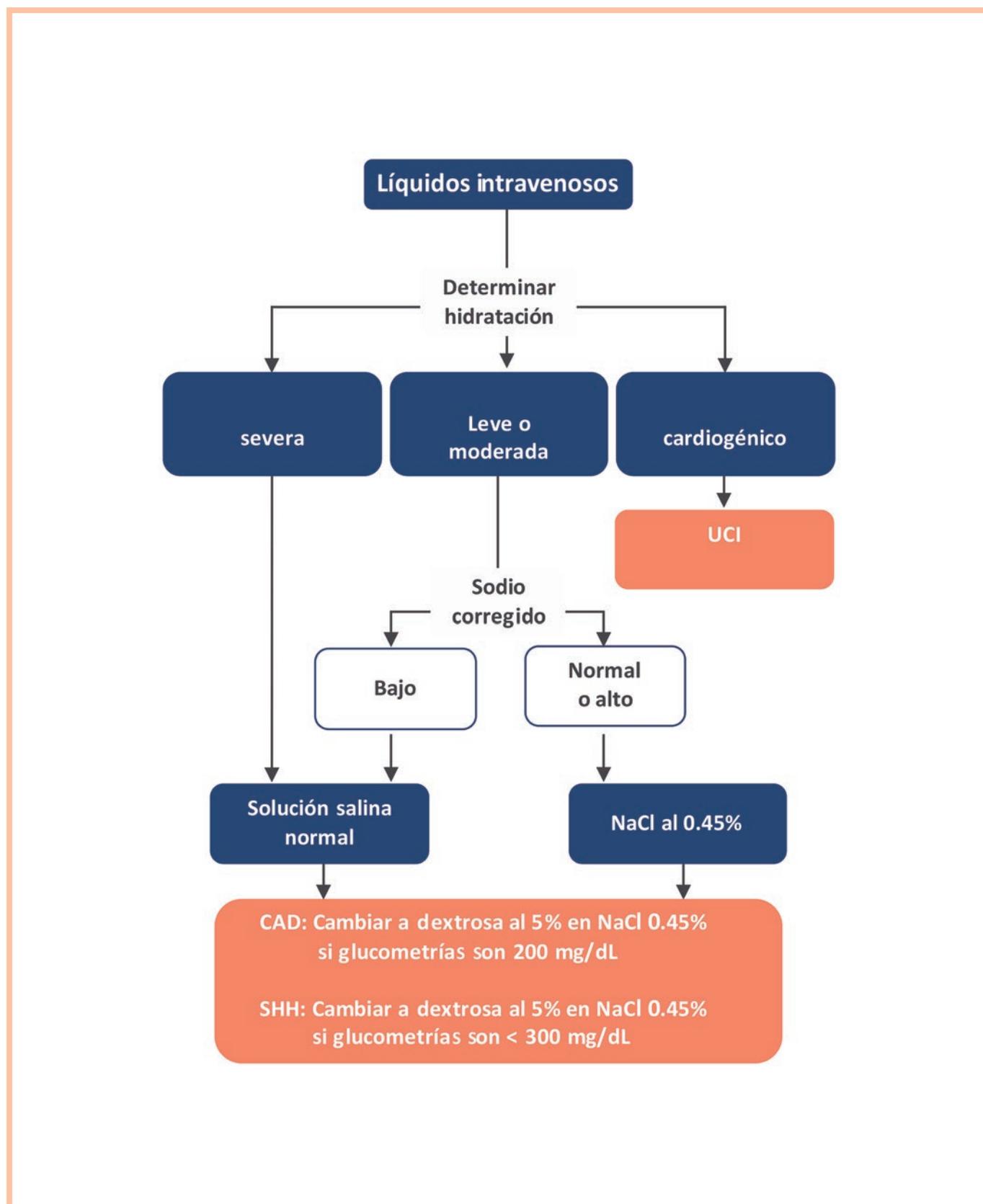


FIGURA 10.2. Manejo de líquidos en las complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes tipo 2. Sodio corregido=Na+ medido + [(Glucemia (mg/dL)-100)*0.016].

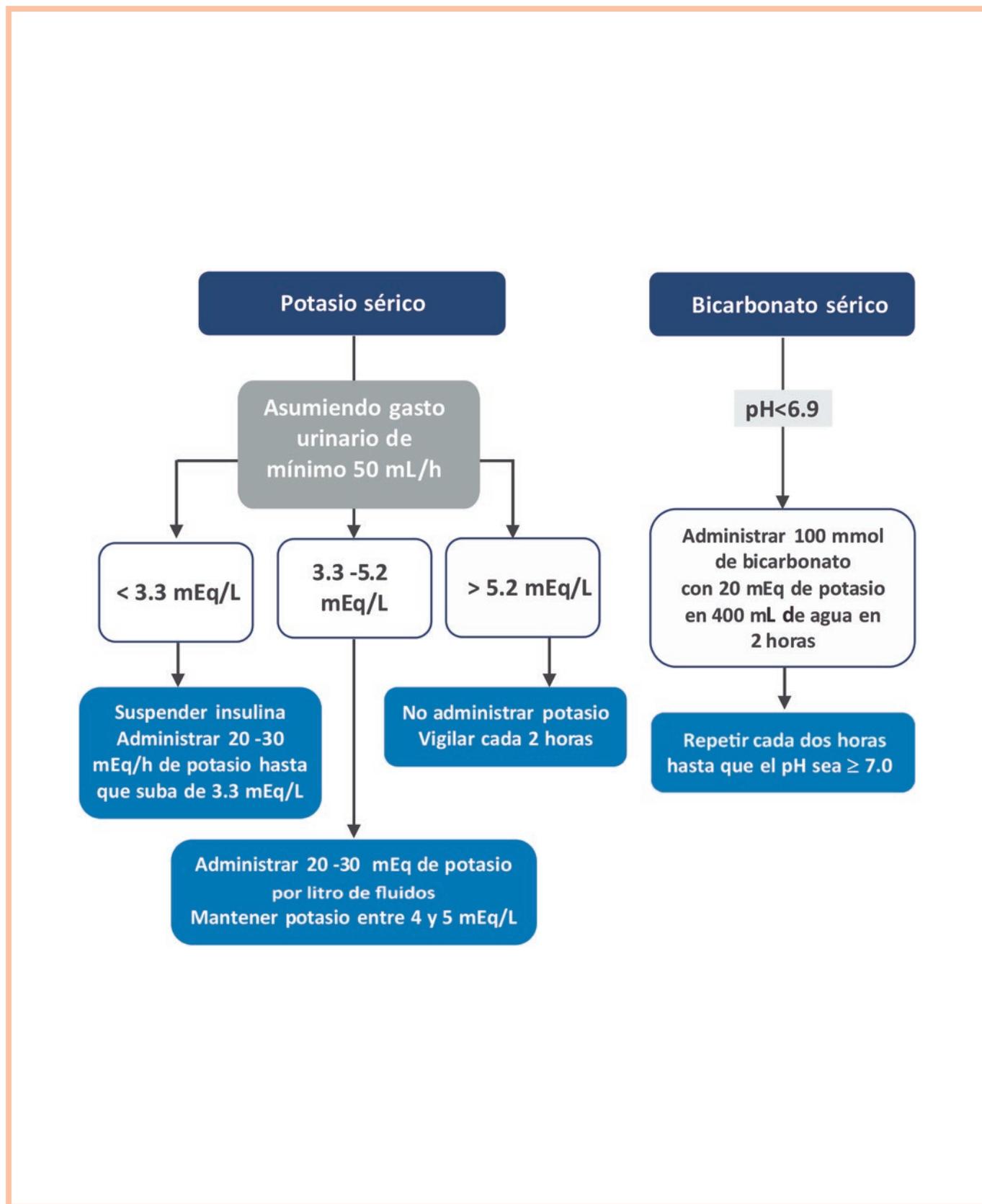


FIGURA 10.3. Manejo de electrolitos en las complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes tipo 2.

10.4 ¿CUÁL DEBE SER EL MANEJO DE LA DM2 EN UN PACIENTE QUE SERÁ SOMETIDO A CIRUGÍA?

10.4.1 En pacientes que vienen recibiendo insulina, se recomienda el mantenimiento de la dosis habitual de insulina la noche previa a la cirugía.

Recomendación de consenso

10.4.2 Se recomienda la suspensión de los medicamentos orales y de antidiabéticos inyectables no insulínicos antes de cirugía mayor. Para metformina y sulfonilureas de acción prolongada la suspensión debe hacerse al menos 48 horas antes.

Recomendación de consenso

10.4.3 Todos los pacientes con diabetes tipo 1 independientemente del tipo de procedimiento deben recibir infusión continua de insulina o una dosis de insulina basal con corrección mediante bolos de insulinas ultrarrápidas.

Recomendación de consenso

10.4.4 En pacientes que serán sometidos a cirugía de bypass coronario, se recomienda la utilización de infusión continua de insulina por vía intravenosa o infusión de glucosa/insulina/potasio.

Recomendación B

10.4.5 En pacientes sometidos a cirugía mayor diferente a bypass coronario, la utilización de infusión o de esquema basal/bolo puede ser apropiado.

Recomendación de consenso

10.4.6 Se pueden seguir las recomendaciones anotadas a continuación para el control pre e intraoperatorio.

Recomendación de consenso

10.4.7 En el posoperatorio es apropiado instaurar un esquema con solo insulina basal más corrección con insulina rápida de acuerdo a escala (en pacientes sin vía oral), o un esquema basal/bolo (en pacientes con vía oral).

Recomendación A

10.4.8 Las glucometrías son esenciales para estos pacientes, en el pre y transoperatorio. Se recomienda realizarlas: en pacientes sin vía oral cada 1 a 2 horas durante el transoperatorio y cada 4 a 6 horas durante el posoperatorio; en pacientes con vía oral antes de cada comida y a las 10 de la noche.

Recomendación de consenso

TABLA 10.4. Manejo preoperatorio del paciente con diabetes tipo 2

Noche previa
<ul style="list-style-type: none"> Mantener plan de alimentación usual y dosis de insulina o de medicaciones antidiabéticas orales con la excepción de metformina y sulfonilureas de acción prolongada. Verificar glucometría al momento de acostarse, si es mayor a 180 mg/dL, instruir al paciente para que se aplique una dosis de corrección de insulina individualizada.
Mañana de la cirugía
<ul style="list-style-type: none"> Si el paciente viene en ayuno luego de la noche y venía recibiendo insulina; administrar la mitad de la dosis usual de NPH o un 70-100% del análogo de acción prolongada. Si el paciente utiliza una insulina premezclada y no va a recibir vía oral, administrar la mitad de las unidades correspondientes a la basal únicamente. Si el paciente viene en bomba de infusión, continuar infusión basal. No utilizar insulinas de acción rápida. Omitir medicaciones orales, e inyectables diferentes a insulina. Glucometrías cada 1 a 2 horas, antes y durante la cirugía.
Hidratación
<ul style="list-style-type: none"> En pacientes sin infusión de insulina, líquidos intravenosos no dextrosados. En pacientes con infusión de insulina, emplear dextrosa al 5% a 40 mL/hora o equivalente.

TABLA 10.5. Manejo intraoperatorio del paciente con diabetes tipo 2

Intervención	Cirugía mayor	Cirugías no mayores Glucometrías (mg/dL)			
		< 80	80-100	101-180	> 180
Insulina	Infusión	–	–	Monitorizar	Infusión
Dextrosa en agua destilada	–	al 10%, 100 mL	al 5%, 40 mL/h	–	–
Frecuencia de glucometría	Cada 30 - 60 minutos	Cada 15 - 30 minutos	Cada 60 minutos	Cada 120 minutos	Cada 30 - 60 minutos

TABLA 10.6. Manejo del paciente con diabetes tipo 2 en el período posquirúrgico inmediato

• Medición de glucemia al egresar de sala de recuperación anestésica.
• Glucometrías cada 4 horas en el primer día.
• Si glucemia es mayor a 180 mg/dL, iniciar esquema de insulino-terapia.
• Si el paciente está sin alimentación oral, aplicar insulina basal a 0.2 U/kg/día y goteo de solución dextrosada al 5% (10-40 ml/h).
• Si el paciente está con alimentación oral, insulina en esquema basal/bolo de acuerdo al RABBIT 2-Surgery (Tabla 10.7).

TABLA 10.7. Manejo del paciente con diabetes tipo 2 en el período posoperatorio. (Tomado del estudio RABBIT-Surgery, Ref. 10.13)

• Descontinuar antidiabéticos orales.
Dosis de insulina
• Pacientes con edad > 70 años o con TFG < 60 mL/min: 0.2 - 0.3 U/kg/día.
• Pacientes con glucometrías entre 140 y 200 mg/dL: 0.4 U/kg/día.
• Pacientes con glucometrías entre 201 y 400 mg/dL: 0.5 U/kg/d.
Distribución de la dosis
• Un 50% como insulina basal y el otro 50% como insulina bolo/prandial/de acción rápida.
• Insulina glargina se debe aplicar una vez al día, detemir 1 a 2 veces al día, NPH 2 veces al día.
• La insulina de acción rápida se divide en tres dosis iguales, una antes de cada comida.
• Suspender bolos de insulina si el paciente no es capaz de comer. Ajustar las dosis de acuerdo a las glucometrías.
Insulina suplementaria
La insulina suplementaria se debe administrar dependiendo de la glucemia en una escala de acuerdo a la siguiente tabla:

(Continúa)

TABLA 10.7. Manejo del paciente con diabetes tipo 2 en el período posoperatorio. (Tomado del estudio RABBIT-Surgery, Ref. 10.13) (cont.)

Glucometría (mg/dL)	Unidades de insulina a aplicar		
	Insulino-sensible	Insulino-usual	Insulino-resistente
141 - 180	2	4	6
181 - 220	4	6	8
221 - 260	6	8	10
261 - 300	8	10	12
301 - 350	10	12	14
351 - 400	12	14	16
> 400	14	16	18

- Si el paciente puede comer, administrarle insulina de acción rápida o ultrarrápida antes de cada comida y antes de acostarse, siguiendo el esquema “insulino-usual”.
- Si el paciente no es capaz de comer, administrarle insulina de acción rápida o ultrarrápida cada 4 a 6 horas siguiendo el esquema “insulino-sensible”.
- Si las glucemias de ayuno y preprandiales son persistentemente > 140 mg/dL, en ausencia de hipoglucemia; se aumenta la escala de insulina suplementaria, pasando de la columna “insulino-sensible” a la “insulino-usual” y de ahí a la “insulino-resistente”.
- Si el paciente desarrolla hipoglucemia (glucemias < 70 mg/dL), se debe disminuir la escala de la insulina suplementaria de la columna “insulino-resistente” a la “insulino-usual”, y de ahí a la “insulino-sensible”.
- La insulina suplementaria debe ser integrada como parte de a la terapia basal-bolo y no debe confundirse con insulina por esquema.
- Para la dosis de antes de acostarse, administrar la mitad de la dosis correspondiente de insulina suplementaria.
- Si el paciente es de edad avanzada o tiene alteración renal, iniciar en la columna insulino-sensible.
- Si el paciente recibe corticosteroides y/o más de 80 U/d de insulina después de la admisión, iniciar en la columna insulino-resistente.

Justificación

Son numerosas las dificultades que generan los pacientes con diabetes que van a ser sometidos a cirugía o ya lo fueron; la presencia de períodos de ayuno prolongados, la utilización de alimentación enteral o parenteral, el empeoramiento esperable de la glucemia por estrés quirúrgico, las demoras para el inicio de cirugía, hacen del manejo de estos pacientes un verdadero reto para los clínicos. La hiperglucemia aguda es común por el estrés físico y psicológico asociado a la cirugía entre otras causas y ha sido vinculada a aumento del riesgo de infecciones posoperatorias, a rechazo de trasplantes, a mayor estadía hospitalaria y morbimortalidad, cuando su valor excede los 200 mg/dL.

Dado que la hiperglucemia intraoperatoria durante cirugía de bypass coronario ha sido asociada a un aumento en la morbimortalidad en individuos con y sin diabetes, numerosos estudios han sido realizados para evaluar el control más efectivo de dicha hiperglucemia. En este contexto, la infusión continua de insulina o de glucosa/ insulina/potasio ha demostrado disminución de la tasa de infecciones y de la mortalidad^{10,11}. No existe en este grupo de pacientes, un beneficio adicional al intentar buscar metas glucémicas inferiores a 100 mg/dL, en comparación con metas inferiores a 180 mg/dL¹².

Así como en los pacientes en sala médica, los pacientes con diabetes tipo 2 en pisos de cirugía, han sido tratados crónicamente a través de protocolos reactivos mediante escalas móviles de insulina. En un ensayo clínico controlado que comparó dicho esquema con la administración basal/bolo de insulinas análogas, se observó que más pacientes en el grupo basal/bolo alcanzaron la meta preprandial de entre 100 y 140 mg/dL (31 vs 55%). Adicionalmente en pacientes con esquema basal/bolo se observaron menos complicaciones (8.6 vs 24.3%) sin mayor

riesgo de hipoglucemias severas por debajo de 40 mg/dL¹³. Es recomendable por tanto que cada servicio quirúrgico tenga un protocolo de manejo de hiperglucemia mediante el esquema basal/bolo.

Las metas glucémicas para pacientes posquirúrgicos son las mismas mencionadas previamente para los pacientes médicos no críticos.

10.5 ¿CUÁL DEBE SER EL MANEJO DE LA DM2 EN UN PACIENTE AGUDAMENTE ENFERMO POR UNA CAUSA DIFERENTE A LA DIABETES?

10.5.1 Se aconseja que cada Unidad de Cuidados Críticos (o Intensivos - UCI), tenga un protocolo para la administración intravenosa continua de insulina, para pacientes con diabetes o sin diabetes pero con glucemia superior a 180 mg/dL.

Recomendación de consenso

10.5.2 La infusión continua de insulina es recomendada en UCI en el manejo pos-operatorio de pacientes con ventilación mecánica e hiperglucemia.

Recomendación A

10.5.3 La infusión continua de insulina es recomendada en pacientes médicos en UCI con hiperglucemia.

Recomendación B

10.5.4 En pacientes seleccionados, el esquema basal/bolo puede utilizarse en la UCI.

Recomendación B

10.5.5 El monitoreo horario de glucosa es esencial en pacientes con infusión continua de insulina

Recomendación de consenso

10.5.6 Se desaconseja una meta intensiva de glucemia en pacientes en unidades de cuidado intensivo médico o quirúrgico.

Contraindicación

10.5.7 Se desaconseja la terapia intensiva de insulina en infusión en eventos isquémicos hiperagudos.

Contraindicación

Justificación

La hiperglucemia aguda es un hallazgo común en pacientes en unidades de cuidado intensivo o crítico (UCI). Su presencia no tratada conlleva a un aumento de la morbimortalidad de los pacientes que la presentan. En un metaanálisis de 21 estudios, no se encontró beneficio de la terapia insulínica intensiva en mortalidad a corto plazo ni a 180 días¹⁴. De este mismo estudio se desprende que la normoglucemia como meta en la UCI médica no mejora la mortalidad. En pacientes quirúrgicos en UCI, una meta glucémica entre 80 y 108 mg/dL se asoció a un incremento en la mortalidad global comparada con una meta de 180 mg/dL (RR: 1.31; IC 95%: 1.07-1.61)¹⁵. En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados que comparaban insulino-terapia intensiva mediante infusión con el cuidado usual en pacientes con eventos cerebrovasculares isquémicos, no se encontró diferencia en mortalidad o déficit neurológico final, pero sí un riesgo 25.9 veces mayor de hipoglucemia sintomática¹⁶. De forma general las metas intensivas de control se asocian a un riesgo mayor de hipoglucemia y su único efecto favorable parece ser la disminución en el riesgo de infecciones, particularmente en las unidades quirúrgicas¹⁷. En otro ensayo clínico en pacientes con evento cardiovascular grave, la administración de insulina en infusión continua se acompañó de un mayor crecimiento de los infartos en las primeras 24 horas, comparada con un

régimen subcutáneo usual, por lo que la infusión se desaconseja en estos pacientes¹⁸.

De manera interesante, un estudio reciente evaluó la administración continua de insulina en pacientes con infarto agudo de miocardio y lo comparó con el cuidado tradicional con uso de insulina glargina exclusivamente en esquema basal/bolo. Por monitoreo continuo de glucosa se observó un mejor perfil glucémico en los pacientes del grupo de glargina (diferencia no significativa) y un tiempo similar de glucemia dentro del rango meta (80-180 mg/dL) para los dos esquemas¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Schuetz P, Kennedy M, Lucas JM et al. Initial management of septic patients with hyperglycemia in the noncritical care inpatient setting. *Am J Med* 2012;125:670-8.
- Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care* 2007;30:2181-2186.
- Baldwin D, Zander J, Munoz C et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care* 2012;35:1970-4.
- Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:49-58.
- Umpierrez GE, Hor T, Smiley D et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:564-569.
- Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. *Arch Intern Med* 1977;137:1377-80.
- Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995;18:1187-90.
- Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1989;262:2108-13.
- Umpierrez GE, Jones S, Smiley D et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2009;32:1164-1169.
- Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-60.
- Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-21.
- Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:233-43.

13. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256-61.
14. Kansagara D, Fu R, Freeman M et al. Systematic review: intensive insulin therapy in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 2011;154:268-82.
15. Nice Sugar Study Investigators, Finfer S, Chittock DR et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
16. Bellolio MF, Gilmore RM, Stead LG. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD005346.
17. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:49-58.
18. Rosso C, Corvol JC, Pires C et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke results from the randomized INSULINFARCT Trial. *Stroke* 2012;43:2343-9.
19. Goldberg DJ et al. Glucose control in acute myocardial infarction: a pilot randomized study controlled by continuous glucose monitoring system comparing the use of insulin glargine with standard of care. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:117-24.

La hipertensión arterial en el paciente con diabetes tipo 2

11.1 ¿CUÁL DEBE SER LA META DE PRESIÓN ARTERIAL EN UN PACIENTE CON DM2?

11.1.1 Se debe alcanzar una meta entre 130 mmHg y 140 mmHg para la presión arterial sistólica (PAS), y menor o igual a 80 mmHg para la presión arterial diastólica (PAD). En mayores de 65 años, la meta para la sistólica es 130-139

Recomendación B

Justificación

Estudios como el HOT (Hypertension Optimal Treatment) y el UKPDS demostraron que alcanzar una meta de presión arterial diastólica (PAD) de 80 mmHg reduce el riesgo cardiovascular cuando se compara con cifras más altas^{1,2}. Sin embargo, la meta para la presión arterial sistólica (PAS) en pacientes con DM2 aún sigue siendo tema de debate. No obstante, el análisis cuidadoso de la evidencia no permite establecer que la meta sea < 130 mmHg como se propone en algunas guías. En primer lugar, ningún ECCA (cuyos desenlaces hayan contemplado morbilidad cardiovascular) ha logrado una PAS promedio por debajo de 130 mmHg, con excepción del estudio ACCORD³, donde el grupo de terapia intensiva logró una PAS promedio de 119 mmHg comparada con 133 mmHg en el grupo de manejo

antihipertensivo estándar. En este ECC no hubo diferencias significativas en el desenlace CV compuesto de infarto al miocardio no fatal, ACV no fatal o muerte por causas cardiovasculares ($p=0.20$), así como tampoco en otros desenlaces secundarios, salvo por una disminución en la incidencia de eventos cerebrovasculares del 47% ($p=0.01$). Sin embargo, efectos adversos serios tales como hipotensión, bradicardia, hipokalemia o deterioro renal fueron más frecuentes en el grupo de terapia intensiva. De hecho, el número necesario a tratar (NNT) para prevenir un evento cerebrovascular fue 89 y el número necesario para hacer daño (Number Needed to Harm – NNH) para causar un evento serio atribuible al tratamiento fue 50.

Estos hallazgos son similares a los encontrados en varios metaanálisis en los cuales se confirma que un tratamiento intensivo de la PAS no presenta beneficios en ningún desenlace cardiovascular fuera de la reducción de eventos cerebrovasculares (OR: 0.83; IC95%: 0.73-0.95), pero sí aumenta de forma importante la posibilidad de eventos adversos serios (OR: 1.20; IC 95%: 1.08-1.32)⁴⁻⁶. En segundo lugar, los niveles entre 130 mmHg y 140 mmHg encontrados en el mismo estudio ACCORD o en el estudio ADVANCE (donde el grupo de tratamiento activo logró una TAS de 134 mmHg frente al grupo control que logró una TAS de 140 mmHg), indujeron una disminución de complicaciones micro y macrovasculares de un 9% (valor

$p=0.04$). Además de ello, alcanzar este rango de PAS se acompañó de una reducción de mortalidad por todas las causas de 14% ($p=0.03$), disminución de mortalidad CV de 18% ($p=0.03$), una disminución de eventos coronarios totales de 14% ($p=0.02$), y una disminución de eventos renales del 21% ($p < 0.001$)⁷ (ver tabla de evidencia en anexos).

Se considera por tanto que estos niveles de PAS presentan un buen perfil de seguridad conservando la disminución de desenlaces CV frente a niveles más elevados de PAS (ver tabla de evidencia en anexos).

11.2 ¿CUÁNDO Y CÓMO INICIAR EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN UN PACIENTE CON DM2?

11.2.1 Se debe iniciar tratamiento en toda persona con DM2 que tenga una PAS mayor a 130 mmHg.

Recomendación B

11.2.2 Se debe iniciar tratamiento en toda persona con DM2 que tenga una PAD mayor a 80 mmHg.

Recomendación B

11.2.3 El tratamiento puede consistir inicialmente en cambio terapéutico en el estilo de vida (CTEV) si el paciente no tiene una PAS mayor o igual a 140 mmHg y/o una PAD mayor o igual a 80 mmHg. Además de las recomendaciones generales para la persona con DM2 con o sin sobrepeso, que incluyen restricción del consumo de sal a menos de 4 g por día y educación sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y el automonitoreo frecuente de la presión arterial.

Recomendación B

11.2.4 Si la persona presenta una PAS mayor o igual a 140 mmHg y/o una PAD mayor o igual a 80

mmHg, se recomienda iniciar un fármaco al tiempo con los CTEV.

Recomendación B

11.2.5 Para iniciar el tratamiento farmacológico de la hipertensión en una persona con DM2 se prefieren los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA).

Recomendación B

11.2.6 Su ventaja es aún mayor en personas que tienen microalbuminuria.

Recomendación A

Sin embargo, la ventaja de estos fármacos se pierde si no se logra alcanzar las metas de presión arterial.

11.2.7 Si el paciente presenta inicialmente una PA alejada de la meta (PAS \geq 160 mmHg y/o PAD \geq 100) se recomienda comenzar con una combinación de IECA o ARA más otro antihipertensivo, preferiblemente en combinación fija para optimizar adherencia.

Recomendación B

Nota: No se encontró información sobre diferencias en el tratamiento de la hipertensión en personas mayores de 65 años con diabetes, comparado contra el resto de los pacientes con la enfermedad.

Justificación

Los ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis subsecuentes han demostrado que todas las clases de medicamentos antihipertensivos son efectivas para bajar la presión arterial en personas con DM2,

reduciendo de esta forma la morbimortalidad cardiovascular⁸.

Sin embargo, metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en personas con DM2 demostraron que los IECA y los ARA son más efectivos que otros antihipertensivos para prevenir el desarrollo de ciertos eventos de carácter cardiovascular, así como el desarrollo de macroalbuminuria y la progresión a falla renal terminal. Este efecto parece ser independiente de la reducción de la presión arterial^{9,10}). El séptimo comité nacional conjunto sobre hipertensión arterial¹¹ recomienda que si no se logra alcanzar la meta de PAS y PAD en un plazo máximo de 3 meses, o si la persona tiene inicialmente PAS mayor o igual a 140 mmHg y/o una PAD mayor o igual a 80 mmHg, se debe iniciar un fármaco antihipertensivo junto a los CTEV.

11.3 ¿CUÁL ES LA MEJOR COMBINACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE CON DM2?

11.3.1 El fármaco de elección para combinar con un IECA es amlodipino.

Recomendación A

11.3.2 Si el paciente viene siendo tratado con un ARA, se recomienda agregar amlodipino.

Recomendación de consenso

11.3.3 La segunda opción para combinar con un IECA o ARA es un diurético tiazídico a dosis bajas, equivalentes a 12.5 mg (máximo 25 mg) de hidroclorotiazida.

Recomendación AA

11.3.4 Se desaconseja el uso combinado de los medicamentos que actúan sobre el eje renina-

angiotensina como IECA+ARA, aliskiren + IECA, o aliskiren + ARA.

Contraindicación

11.3.5 Si el paciente está recibiendo una combinación de anti hipertensivos en comprimidos separados, al menos uno de ellos debe administrarse en la noche.

Recomendación A

11.3.6 Si existen comorbilidades, debe hacerse la selección del primero o segundo medicamento que sea específico para esa condición (Tabla 11.1).

Recomendación B

11.3.7 En pacientes que reciban simultáneamente amlodipino y estatinas (en particular simvastatina), se deben seguir de cerca síntomas musculoesqueléticos y concentraciones séricas de Creatin-fosfocinasa (CPK) puesto que puede existir un riesgo incrementado de miopatía.

Recomendación de consenso

Justificación

Es frecuente que la mayoría de pacientes con HTA reciban más de un fármaco antihipertensivo para su control. El estudio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) evaluó un grupo de pacientes hipertensos aleatorizándolos a IECA + amlodipino versus IECA + hidroclorotiazida¹². Tras un seguimiento de 36 meses (el ECC fue detenido de forma temprana por la eficacia superior del brazo IECA+amlodipino) y con un nivel logrado de PA similar entre los dos grupos, el brazo con la combinación IECA + amlodipino logró reducir el riesgo relativo de eventos cardiovasculares y muerte por causas cardiovasculares en un 19.6% (hazard ratio [HR]: 0.80; IC 95%: 0.72-0.90), como también el riesgo de progresión

a enfermedad renal crónica (HR: 0.52; IC95%: 0.41-0.65)¹³. Las tasas de eventos adversos fueron consistentes con aquellas observadas en la experiencia clínica (ver tabla de evidencia en anexos).

Por su parte el estudio ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)¹⁴, un ensayo clínico que comparó una combinación de IECA + ARA frente a la monoterapia con IECA o ARA, no encontró beneficios en desenlaces cardiovasculares, pero sí mayores eventos adversos con la combinación (deterioro renal con un NNH de 31, discontinuación por síncope [NNH=1000] o tos [NNH = 33]). Así mismo, el estudio ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints)¹⁵ demostró que la adición de aliskiren a la terapia con IECA o ARA no tiene beneficios en morbilidad cardiovascular y en cambio sí induce efectos adversos como hipotensión e hiperkalemia (p < 0.001 para ambas comparaciones).

Un ensayo clínico aleatorizó a más de 400 pacientes con DM2 e hipertensión arterial a tomar todos sus fármacos antihipertensivos en la mañana, o a tomar uno o más de ellos en la noche; encontrando menor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores en el último grupo (HR: 0.25; IC 95%: 0.10-0.61), tras una mediana de seguimiento de 5.4 años¹⁶.

11.4 ¿CUÁL DEBE SER LA META DE PRESIÓN ARTERIAL EN UN PACIENTE CON DM2 Y ENFERMEDAD RENAL ESTADÍO 4 O 5?

11.4.1 La mayoría de los pacientes con DM2 y nefropatía por diabetes, la meta de tratamiento sea 130-140 mmHg para presión sistólica y 80-90 mmHg para presión diastólica.

Recomendación de Consenso

Tabla 11.1. Características generales de los fármacos antihipertensivos recomendados en personas con DM2

Monoterapia	Indicación/grado de la recomendación	Precauciones/efectos adversos
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Preferir como medicamento de inicio, especialmente cuando hay microalbuminuria (Recomendación A). Podrían tener ventaja en prevención cardiovascular	Pueden producir hiperkalemia o empeorarla si ya existe. Empeoran la función renal si hay estenosis de la arteria renal. Contraindicados en situación de embarazo. Su principal efecto secundario es la tos
Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA)	Podrían tener la misma indicación de los IECA. Por mayor costo, se prefieren como alternativa cuando no se tolera un IECA	Las mismas de los IECA excepto la tos. En algunos países tienen un mayor costo que los IECA
Diuréticos tiazídicos	Preferir en dosis bajas como fármaco alternativo en terapia combinada. Útil en el adulto mayor con PAS aislada	Las tiazidas en altas dosis pueden producir hipokalemia y deteriorar el control glucémico.
Betabloqueadores cardioselectivos	Preferir cuando existe angina o en el post-infarto agudo del miocardio	Pueden enmascarar hipoglucemia si el paciente usa hipoglucemiantes. No emplear en pacientes con asma o con claudicación intermitente. En falla cardíaca (grado I-III) se debe comenzar con dosis bajas
111Calcioantagonistas de acción prolongada (dihidropiridinas)	Amlodipino es el medicamento de elección para combinar con IECA o ARA. Al igual que los diuréticos tiazídicos es útil en el adulto mayor y/o con HTA sistólica aislada	Los calcioantagonistas de acción corta pueden incrementar la mortalidad
Indapamida	Podría tener la misma indicación de los IECA	Similares a las de otros diuréticos

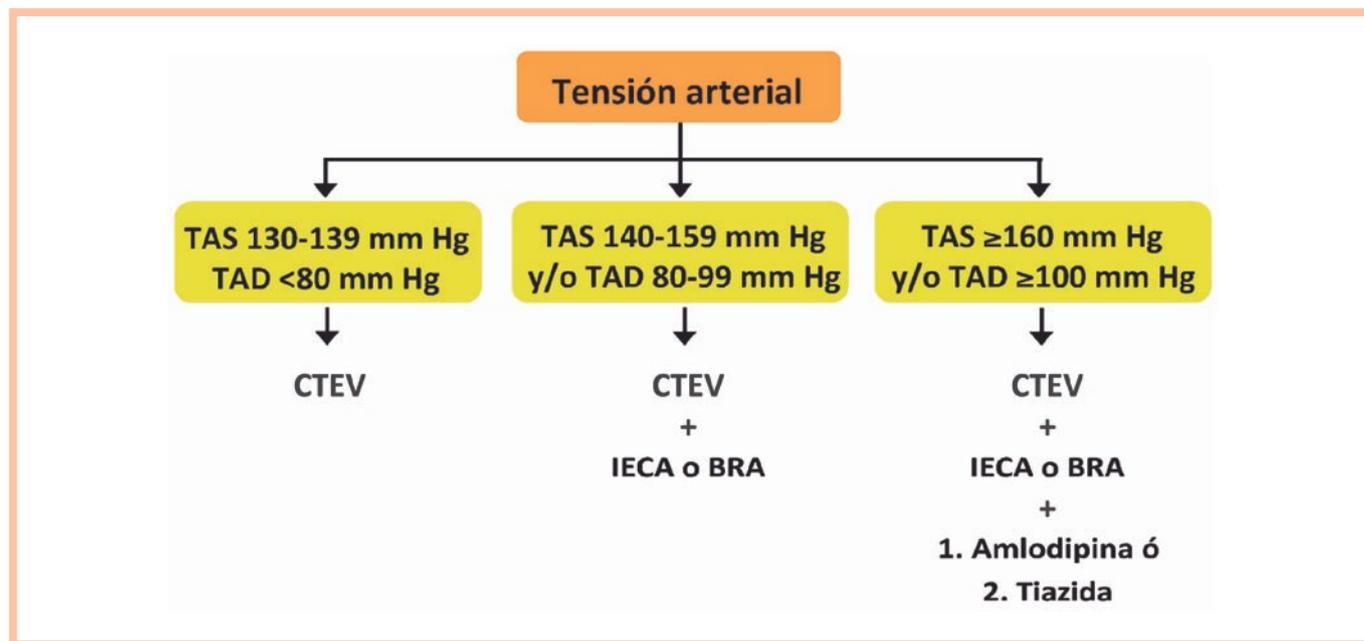


FIGURA 11.1. Tratamiento antihipertensivo inicial en la diabetes tipo 2.

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; CETV: cambios terapéuticos en el estilo de vida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BRA: bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina II. Se desaconseja el uso combinado de IECA + BRA, de aliskiren + IECA o de aliskiren + BRA. Cuando se usan 2 o más fármacos antihipertensivos, se debe administrar al menos 1 durante la noche.

BIBLIOGRAFÍA

- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-713.
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
- Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-2810.
- McBrien K, Rabi DM, Campbell N et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1296-1303.
- Reboldi G, Gentile G, Angeli F et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73 913 patients. *J Hypertens* 2011;29:1253-1269.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
- Turnbull F, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-1419.
- Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transpl* 1995;10:1963-1974.
- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:888-892.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National heart, lung, and blood institute joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure; national high blood pressure education program coordinating committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-1181.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal endpoints in a trial of Aliskiren for type-2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A et al. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-1276.

Manejo de las dislipidemias en pacientes con diabetes tipo 2

12.1 ¿CUÁLES SON LAS METAS DE PERFIL LIPÍDICO EN EL PACIENTE CON DM2?

12.1.1 El nivel de colesterol de LDL (cLDL) recomendado para las personas con diabetes sin enfermedad cardiovascular (ECV) es < 100 mg/d. El nivel correspondiente para los casos en prevención secundaria es < 70 mg/dl. Valores aún menores (< 55 mg/dl) aplican para casos con muy alto riesgo (CHD o con complicaciones crónicas).

Recomendación A

12.1.2 Es deseable mantener un nivel de triglicéridos < 150 mg/dl y un nivel de colesterol HDL > 40 mg/dl.

Recomendación C

12.2 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE INICIAR UN HIPOCOLESTEROLEMIANTE EN EL PACIENTE CON DM2?

12.2.1 Se debe iniciar una estatina en todo paciente con DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV) previa y en pacientes sin evidencia de ECV pero que tengan un nivel de colesterol LDL mayor al que le corresponde por su riesgo cardiovascular.

Recomendación A

12.2.2 En pacientes en prevención primaria, la dosis de inicio debe ser aquella que permita alcanzar una reducción del 30% y que mantenga la concentración de colesterol LDL < 100 mg/dl durante el tratamiento. Las dosis requeridas para alcanzarlo son: lovastatina 40 mg, pravastatina 40 mg, simvastatina 20 mg, fluvastatina 80 mg, atorvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg. Dosis menores no deben ser usadas en personas con diabetes.

Recomendación A

12.2.3 En pacientes en prevención secundaria, la dosis de inicio debe ser aquella que permita alcanzar una reducción del 50% y que mantenga la concentración de colesterol LDL < 70 mg/dl durante el tratamiento. Las dosis requeridas para alcanzarlo son rosuvastatina 20 o 40 mg/d o atorvastatina 40 u 80 mg/d.

Recomendación A

12.2.3 El tratamiento con estatinas debe continuarse indefinidamente una vez instaurado. La no adherencia al tratamiento aumenta la morbi-mortalidad cardiovascular.

Recomendación B

Justificación

En el metaanálisis Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators se analizó los datos de 18,686

individuos con diabetes (1,466 con diabetes tipo 1 y 17,220 con diabetes tipo 2) y de 71,370 sin diabetes, en 14 estudios aleatorizados de terapia con una estatina¹. En los participantes con diabetes, por cada disminución de 1 mmol/L (39 mg/dl) en el C-LDL ocurrió una reducción de:

- Los eventos cardiovasculares mayores en 21% ([RR] = 0.79; IC 99%: 0.72-0.86; $p < 0.0001$). Esta reducción fue similar a la ocurrida en personas sin diabetes (RR: 0.79; 0.76-0.82; $p < 0.0001$).
- Los accidentes cerebrovasculares (ACV) en 21% (RR: 0.79; 0.67-0.93; $p = 0.0002$).
- El infarto del miocardio o la muerte coronaria en 22% (RR: 0.78; 0.69-0.87; $p < 0.0001$).
- La revascularización coronaria en 25% (RR: 0.75; 0.64-0.88; $p < 0.0001$).
- La mortalidad por todas las causas en 9% (RR: 0.91; 0.82-1.01; $p=0.02$). Este hallazgo reflejó una reducción significativa en la mortalidad vascular (RR: 0.87; 0.76-1.00; $p=0.008$) y no efecto sobre la mortalidad no vascular (RR: 0.97; 0.82-1.16; $p=0.7$).

En un metaanálisis que evaluó el impacto de la terapia con una estatina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en pacientes diabéticos, de Vries y colaboradores analizaron 4 estudios aleatorizados (ASCOT-LLA, ASPEN, CARDS y HPS), para un total de 10,187 participantes. El tratamiento con estatinas resultó en una reducción significativa del riesgo relativo (RR) en la ocurrencia por vez primera de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (RR: 0.75; IC 95%: 0.67-0.85), ACV fatal y no fatal (RR: 0.69; IC 95%: 0.54-0.90) e infarto del miocardio fatal y no fatal (RR: 0.70; IC 95%: 0.54-0.90), y en una reducción no significativa en la mortalidad por todas las

causas (RR: 0.84; IC 95%: 0.65-1.09). El NNT (número de pacientes que se necesitan tratar para prevenir un evento) fue de 35 para eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores, de 101 para ACV fatal y no fatal, de 86 para infarto del miocardio fatal y no fatal, y de 130 para mortalidad por todas las causas. El mismo grupo de de Vries y colaboradores evaluó en otro metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados, doble-ciego, la eficacia del tratamiento estándar e intensivo con estatinas en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en pacientes con diabetes. Se incluyeron 5 estudios en el análisis (4S, ASPEN, CARE, HPS y LIPID), comparando la dosis estándar de estatinas con placebo, con un total de 4,351 participantes. Se incluyeron 4 estudios (A to Z, PROVE-IT TIMI, SEARCH y TNT) comparando la dosis estándar con la intensiva de estatinas, con un total de 4,805 participantes. Comparado con placebo, el tratamiento con dosis estándar de estatinas resultó en una reducción estadísticamente significativa en el riesgo relativo (RR) de un 15% en la ocurrencia de cualquier evento cardiovascular o cerebrovascular (RR: 0.85; IC 95%: 0.79-0.91). Comparado con el tratamiento con estatinas a dosis estándar, el tratamiento a dosis intensiva con estatinas resultó en una reducción adicional en el RR de un 9% (RR: 0.91; IC 95%: 0.84-0.98). La guía de la Sociedad Europea de Aterosclerosis propone que las personas con diabetes alcancen por lo general una meta de cLDL de 100 mg/dL o menos. Esta meta debería estar por debajo de 70 mg/dL en el caso de los pacientes con alto riesgo cardiovascular (> 10 años de evolución sin daño en órgano blanco)² y para los de muy alto riesgo (con cardiopatía isquémica o con daño en órgano blanco o con DM1 de inicio temprano con más de 20 años de evolución. Esta recomendación deriva de un análisis de metaregresión.

Estudios de cohorte retrospectivos han encontrado que la no adherencia al tratamiento con estatinas

aumenta la incidencia de mortalidad (OR versus pacientes adherentes: 2.07; IC 95%: 1.54-2.80) y de hospitalización (OR: 1.39 versus pacientes adherentes; IC 95%: 1.18-1.63), en pacientes con DM2 sin eventos previos. Asimismo, los pacientes con DM2 con antecedente de enfermedad coronaria y adherentes al tratamiento con estatinas tienen una menor incidencia de mortalidad por todas las causas (OR: 0.59 versus no adherentes; IC 95%: 0.41-0.87)⁴.

12.3 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE COMBINAR UNA ESTATINA CON EZETIMIBE Y/O UN ANTAGONISTAS DE PCSK9 EN EL PACIENTE CON DM2?

12.3.1 La terapia combinada de estatina con ezetimibe y/o un antagonista de PCSK9 puede ser considerada en casos de intolerancia a estatinas, o si se no se alcanzó la meta de colesterol LDL pese al uso de la dosis de estatina más alta tolerada.

Recomendación A

Justificación

La reducción de colesterol LDL ha mostrado beneficios con el uso de estatinas. La terapia combinada de estatina con ezetimibe en comparación con la monoterapia con estatinas tiene un efecto adicional en la reducción de la concentración de colesterol y de los desenlaces cardiovasculares (estudio IMPROVE-IT). La inclusión de un antagonista de PCSK9 agrega una disminución adicional del colesterol LDL de 60% y un decremento de los desenlaces cardiovasculares cercano al 10%

12.4 ¿SE DEBEN EVALUAR OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO

CONVENCIONALES Y CÓMO CAMBIARÍAN EL MANEJO DE LOS LÍPIDOS EN LA PERSONA CON DM2?

12.4.1 No hay suficiente evidencia que sustente la medición de ApoA-1, Lp(a), o fosfolipasa A2 para mejorar la predicción de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2, por lo cual no se recomienda medirlas.

Recomendación B

12.4.2 La medición de ApoB se puede emplear en pacientes en que se sospeche una hiperlipidemia primaria concomitante (hiperlipidemia familiar combinada o la hipercolesterolemia familiar). Es útil como objetivo secundario de tratamiento (< 80 mg/dl en prevención primaria y < 70 mg/dl en prevención secundaria).

Recomendación B

12.3.2 Aún es controversial el papel de la PCR ultrasensible (PCRus) en la predicción de eventos cardiovasculares, por lo cual no se recomienda su medición.

Recomendación de consenso

Justificación

En un análisis de registros individuales que incluyó 165,544 personas sin ECV provenientes de 37 estudios de cohorte, la medición de ApoB, ApoA-1, ambas, Lp(a), y fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas, no mejoró la predicción de eventos cardiovasculares⁵. En el estudio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), el tratamiento con una estatina en personas con niveles “normales” de cLDL (< 130 mg/dL) pero con niveles de PCRus elevados (> 2 mg/L) redujo la morbimortalidad cardiovascular al compararlo contra placebo⁶. Sin embargo, no

parece haber una asociación causal entre la PCR y la enfermedad coronaria⁷, persistiendo aún la controversia sobre la utilidad de medirla en personas con DM2 para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2018 Jul 14;39(27):2540-2545.
2. de Vries FM, Kolthof J, Postma MJ, Denig P, Hak E. Efficacy of Standard and Intensive Statin Treatment for the Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9:e111247.
3. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:1836-1841.
4. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA et al. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2006;6:48.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P et al. The emerging risk factors collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499-2506.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;358:2195-2207.
7. Elliot P, Chambers JC, Zhang W et al. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009;302:37-48.

Manejo de las complicaciones renales de la diabetes tipo 2

13.1 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE REALIZAR VALORACIÓN DE FUNCIÓN RENAL EN UNA PERSONA CON DM2?

13.1.1 A toda persona adulta con DM2 se le debe evaluar la función renal anualmente desde el momento del diagnóstico mediante la medición de la creatinina sérica y el cálculo de la tasa de filtración glomerular usando la fórmula del estudio MDRD (Modified Diet for Renal Disease). Esto es independiente de la presencia o no de microalbuminuria.

Recomendación B

13.1.2 Una persona con DM2 y con una tasa de filtración glomerular superior a 60 ml/min (etapas 1 y 2) se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía diabética, pero puede tenerla si adicionalmente presenta albuminuria. Por lo tanto se debe evaluar ambos parámetros.

Recomendación B

Tasa de filtración glomerular (MDRD) = $186 \times (\text{creatinina sérica en mg/dL})^{-1.154} \times (\text{Edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.210 \text{ si es de raza negra})$. Se reporta en ml/min $\times 1.73 \text{ m}^2$ de superficie corporal. Se puede calcular en: www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr.cfm

13.1.3 El daño renal en la persona con diabetes se debe clasificar por etapas del 1 al 5 (Tabla 13.1) con base en la tasa de filtración glomerular y la

presencia de albúmina en orina. Esto permite establecer si existe la posibilidad o la certeza de que tenga una nefropatía diabética.

Recomendación de consenso

13.2 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE INICIAR EL TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS QUE PREVIENEN O RETARDAN LA PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA EN PERSONAS ADULTAS CON DM2?

Justificación

Las personas con diabetes tipo 2 pueden llevar varios años con la enfermedad encubierta y por lo tanto pueden tener ya una nefropatía diabética al momento del diagnóstico. Además puede haber deterioro de función renal por otra causa diferente a la diabetes como hipertensión arterial. La tasa de filtración glomerular (TFG) calculada por la fórmula de MDRD está validada en personas con diabetes y es especialmente confiable cuando la falla renal está en la etapa 3 o superior (TFG ≤ 60 ml/min). En las etapas 1 y 2 la TFG se puede subestimar, pero mientras no haya albuminuria se puede descartar nefropatía diabética. Las etapas de la enfermedad renal crónica con base en la TFG fueron establecidas por la National Kidney Foundation de Estados Unidos y actualmente son utilizadas mundialmente¹.

TABLA 13.1. Clasificación de la enfermedad renal crónica en personas con diabetes (de las guías KDO-QI [Kidney Disease Outcomes Quality Initiative], Ref. 13.1)

TFG (mL/min)	Etapa ERC*	Albuminuria (mg/g de creatinuria)		
		Normal (< 30)	Micro (30-300)	Macro (> 300)
> 90	1	En riesgo**,***	Posible ND	Diagnóstico ND
60-90	2			
30-60	3	ND improbable****	Posible ND	
15-30	4	ND improbable****	ND improbable****	
< 15	5			

TFG: tasa de filtración glomerular, ERC: enfermedad crónica, ND: nefropatía diabética.

Observaciones:

*El bloqueo del sistema RAA puede afectar la clasificación porque puede inducir regresión de macro a microalbuminuria y de esta a normoalbuminuria, por lo cual es preferible establecer el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento.

**Como los pacientes con DM tienen con frecuencia una TFG elevada al inicio, una TFG < 90 mL/min puede significar una pérdida importante de la función y la biopsia puede demostrar cambios histológicos de ND.

***Condiciones de riesgo incluyen pobre control glucémico, larga duración de la DM, hipertensión, retinopatía, microalbuminuria normal-alta, raza no-blanca e historia familiar de hipertensión, ECV, DM2 y ND.

****Cuando el diagnóstico de ND es improbable el paciente debe ser remitido al nefrólogo para estudio.

13.3 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE INICIA EL MANEJO DEL DAÑO RENAL EN UN PACIENTE CON DM2?

13.2.1 Se debe preferir IECA o ARA como medicamentos de primera elección para el manejo de la macroalbuminuria (relación albuminuria/creatinuria > 300 mg/g) con o sin hipertensión arterial concomitante.

Recomendación A

13.2.2 Se debe iniciar tratamiento con IECA o ARA en pacientes normotensos con microalbuminuria (relación albuminuria/creatinuria entre 30 y 300 mg/g).

Recomendación B

13.2.3 En todos los casos se debe buscar la dosis máxima efectiva de IECA o ARA que se utiliza para hipertensión, si es tolerada.

Recomendación de consenso

13.2.4 No se deben usar IECA o ARA en pacientes con DM2 normoalbuminúricos y normotensos.

Recomendación B

13.2.5 No se debe usar la combinación de IECA más ARA.

Contraindicación

13.2.6 No se deben agregar antagonistas de renina al tratamiento con IECA o ARA.

Contraindicación

13.2.7 El tratamiento con un inhibidor de SGLT-2 (empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina) se asocia a un menor riesgo de deterioro de la función renal.

Recomendación B

13.2.8 El tratamiento con un agonista GLP-1 (liraglutida o semaglutida) se asocia a un menor riesgo de deterioro de la función renal.

Recomendación B

Justificación

En varios estudios, incluyendo un metaanálisis reciente, se ha demostrado que el tratamiento con IECA o ARA reduce la progresión a insuficiencia

renal terminal, la duplicación de la creatinina y el desarrollo de macroalbuminuria y favorece la regresión de la microalbuminuria, cuando se compara con placebo. Cuando se compara con otros antihipertensivos, el efecto sobre la duplicación de la creatinemia y la macroalbuminuria sigue siendo significativo y no se explica por diferencias en el control de la presión arterial. El efecto sobre la microalbuminuria no fue consistente, aunque se observó un beneficio de estas familias de medicamentos al compararlas con diuréticos o con bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos². Los ARA podrían tener un efecto protector sobre el desarrollo de microalbuminuria,

como lo demostró un estudio reciente con olmesartán que retrasó modestamente (meses) su aparición al compararlo con placebo. Sin embargo en este estudio se presentó un incremento inexplicable pero significativo en desenlaces cardiovasculares, cuya incidencia fue de todos modos baja³. El efecto “renoprotector” en pacientes que aún no tienen hipertensión ni microalbuminuria sigue siendo cuestionado y la reaparición de la microalbuminuria cuando se suspende el tratamiento sugiere que los IECA o ARA no inciden sobre la historia natural de las etapas tempranas de la nefropatía diabética⁴. Por consiguiente por el momento no se recomienda este tipo de manejo.

La combinación de un IECA con un ARA no ha demostrado un efecto superior al de cada uno de los medicamentos por separado⁵, e inclusive puede acelerar el desarrollo de la insuficiencia renal⁶. Los nuevos antagonistas de renina como aliskirén no han demostrado beneficio al agregarlos al tratamiento convencional con IECA o ARA y por el contrario pueden ser perjudiciales por el aumento del riesgo de hiperkalemia e hipotensión⁷.

Los inhibidores SGLT-2 y los agonistas GLP-1 se han asociado a nefroprotección en estudios controlados.

Sin embargo, los resultados deben ser analizados con cuidado porque en ambos casos, la nefroprotección no era el objetivo primario de los estudios. El estudio CREDENCE fue detenido en forma prematura por encontrar una reducción de 30% en los desenlaces renales durante el uso de canagliflozina⁸.

13.4 ¿CUÁNDO SE DEBE INICIAR UN MANEJO CONJUNTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA CON EL ESPECIALISTA?

13.3.1 El médico de atención primaria debe remitir el paciente al especialista (internista, endocrinólogo, diabetólogo, nefrólogo) cuando la TFG estimada es menor a 60 mL/min.

Recomendación de consenso

13.3.2 Se debe remitir el paciente al nefrólogo cuando la TFG estimada es menor a 30 mL/min y/o la velocidad de reducción es mayor a 6 mL/min/año.

Recomendación de consenso

Justificación

El deterioro de la función renal a estadio 3 (TFG < 60 ml/min) en un paciente con diabetes puede deberse a un mal control de los factores de riesgo como la glucemia o la hipertensión arterial, pero también puede indicar la presencia de una nefropatía no-diabética. En todo caso puede requerir intensificación del tratamiento y/o exámenes complementarios que son del curso del especialista. Cuando el paciente con diabetes alcanza un estadio 4 (TFG < 30 mL/min) puede comenzar a requerir ajustes o cambios en el tratamiento que viene recibiendo y seguimiento de otros parámetros que se alteran a partir de esta etapa como los relacionados

con la hematopoyesis y el metabolismo del calcio. Conviene por lo tanto buscar el concurso de un nefrólogo.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-886.
2. Coleman CI, Weeda ER, Kharat A, Bookhart B, Baker WL. Impact of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on renal and mortality outcomes in people with Type 2 diabetes and proteinuria. *Diabet Med*. 2019 Aug 12. doi:10.1111/dme.14107.
3. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;364:907-17.
4. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH et al. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003;26:3296-3302.
5. Fernandez Juarez G, Luño J, Barrio V et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:211-218.
6. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372: 547-553.
7. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.

Enfermedad coronaria en el paciente con diabetes tipo 2

14.1 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE EVALUAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL EN UNA PERSONA CON DM2?

14.1.1 Toda persona con DM2 y un factor de riesgo cardiovascular adicional (edad superior a 40 años, hipertensión arterial, microalbuminuria, tabaquismo, dislipidemia) debe clasificarse como en alto riesgo de desarrollar un evento coronario.

Recomendación C

14.1.2 Toda persona con DM2 que tenga enfermedad coronaria evidente debe clasificarse como en muy alto riesgo de desarrollar un evento coronario.

Recomendación B

14.1.3 Para detección de enfermedad coronaria asintomática, se recomienda realizar un electrocardiograma anual en todos los pacientes con DM2.

Recomendación de consenso

Justificación

La principal causa de muerte en la población con DM2 son las enfermedades cardiovasculares. Por esta razón, es necesario establecer cuál es el riesgo cardiovascular global (RCVG) en una persona con

DM2, para dirigir la terapia y tratar de alcanzar las metas que corresponden a su categoría de riesgo. Existen diversas estrategias para catalogar el riesgo cardiovascular en personas con diabetes. La más reciente fue propuesta por la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2019.

14.2 ¿SE DEBE HACER TAMIZACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN PERSONAS ADULTAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SIN SÍNTOMAS DE INSUFICIENCIA CORONARIA?

14.2.1 No se recomienda la tamización sistemática con estudios invasivos para enfermedad coronaria en pacientes con DM2, asintomáticos.

Recomendación B

Justificación

A pesar de que la enfermedad coronaria se detecta generalmente en estados avanzados, concediéndole al paciente un pobre pronóstico, existe evidencia que muestra que realizar el escrutinio de la enfermedad coronaria en personas con DM2 asintomáticas, no mejora desenlaces de morbimortalidad

cardiovascular respecto al no realizarla⁵⁻²⁷. Así mismo, también se ha llegado a demostrar que la frecuencia de enfermedad coronaria no es diferente entre aquellos pacientes con DM2 asintomáticos sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o con uno solo frente a aquellos con dos o más FRCV⁵⁻²⁸. Por lo anterior, la mejor opción para la persona con diabetes sigue siendo la evaluación periódica de los FRCV y su adecuado control para alcanzar las metas tal como se recomienda en estas guías. De hecho, existe evidencia que indica que el control intensivo de los FRCV puede inducir resolución de isquemia miocárdica asintomática en pacientes con DM2⁵⁻²⁹. La declaración del Equipo de Trabajo de los Servicios de Prevención de Estados Unidos de 2012 para el tamizaje de enfermedad arterial coronaria (EAC) no recomienda realizar electrocardiograma en reposo o con ejercicio para predecir los eventos coronarios en adultos asintomáticos con bajo riesgo para EAC. Declara que existe evidencia insuficiente para evaluar el balance de daños y beneficios por la detección en adultos asintomáticos con riesgo intermedio y alto, incluyendo a las personas con diabetes mellitus tipo 2. Las recomendaciones del 2018 son similares. Esta guía no recomienda la realización de electrocardiograma en reposo o con ejercicio en pacientes con riesgo bajo, moderado y alto ya que existe evidencia insuficiente en estos grupos de pacientes. La Asociación Americana de Diabetes (ADA 2019) tampoco lo recomienda, ya que no mejora el pronóstico comparado con el tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, aclaran que sí deben de realizarse pruebas avanzadas o invasivas en aquellos pacientes con síntomas cardíacos típicos o atípicos y un electrocardiograma anormal en reposo o pacientes con otra enfermedad vascular asociada como enfermedad arterial periférica, ataque isquémico transitorio o enfermedad cerebrovascular. La detección sistemática de isquemia silente en pacientes asintomáticos de alto riesgo no proporciona mayor

beneficio que el control intensivo de los factores de riesgo mediante el tratamiento médico óptimo.

Pese a lo anterior, la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología del 2019 propone el escrutinio para EAC en individuos asintomáticos con diabetes mediante el electrocardiograma de reposo (ver tabla de evidencia en los anexos)

14.3 ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS EFECTIVAS PARA PREVENIR ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES CON DM2 (PREVENCIÓN PRIMARIA)?

14.3.1 Toda persona con diabetes debe llevar a cabo cambios terapéuticos en el estilo de vida dirigidos a corregir hábitos que incrementan el riesgo de enfermedad CV como el hábito de fumar, la ingesta excesiva de grasas saturadas, la pobre ingesta de grasas mono y poliinsaturadas, la ingesta excesiva de sal y el sedentarismo.

Recomendación de consenso

14.2.2 Toda persona con diabetes debe procurar alcanzar y mantener las metas adecuadas de peso corporal, de A1c, de presión arterial, de lípidos plasmáticos y no fumar.

Recomendación A

Justificación

El estudio Steno 2 demostró que con el manejo integral e intensivo (con cambio terapéutico en el estilo de vida – CTEV y terapia farmacológica) de todos los factores de riesgo con el propósito de alcanzar metas estrictas, se obtiene una reducción del riesgo de 53% para eventos cardiovasculares, de 61% para nefropatía, de 61% para neuropatía y

de 58% para retinopatía al cabo de casi 8 años de tratamiento³. Un seguimiento posterior a los 13 años del inicio de la intervención, siguió mostrando los mismos beneficios en el grupo tratado intensiva e integralmente; que además redujo su mortalidad general en un 46% y su mortalidad cardiovascular en un 57%⁴. Los resultados del tratamiento integral de factores de riesgo superan los que se han alcanzado con el tratamiento de cada factor de riesgo en forma individual. Se ha observado que el control intensivo de la glucosa (HbA1c < 6% en comparación con 7-7.9%), puede reducir la incidencia de infarto del miocardio, revascularización coronaria y angina inestable. A medida que las concentraciones de HbA1c disminuyen, también disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares, sin embargo, se ha observado también un incremento en la mortalidad en los sujetos en el grupo de tratamiento intensivo. Recomendamos la reducción de la HbA1c aproximadamente de 1% para una reducción del riesgo relativo de infarto del miocardio no fatal, sin beneficiar el riesgo de EVC y la mortalidad. Se sugiere que el control intensivo de la glucosa se prescriba adecuadamente de forma individualizada, tomando en cuenta la edad, la duración de la diabetes, y la historia de enfermedad cardiovascular. La ALAD recomienda el control intensivo de la glucosa (HbA1c < 6.0%) para reducir la incidencia de infarto agudo del miocardio; sin embargo, debe prescribirse de forma individualizada, omitiendo a individuos de edad avanzada y con mayor duración de la diabetes, en especial cuando presenten complicaciones avanzadas. ⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA.

En contraste, el control intensivo de la tensión arterial, en comparación con el control convencional (< 140/90 mmHg) no reduce la incidencia de infarto agudo del miocardio, pero sí de enfermedad vascular cerebral. ⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA.

La reducción del riesgo cardiovascular con el control hipertensivo es similar con el tratamiento de valsartán y amlodipino, por lo que no se recomienda más un medicamento sobre el otro. ⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA.

El control de la diabetes tipo 2 con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) se asocia con una disminución de los eventos cardiovasculares y la muerte, por lo que se recomienda su empleo. ⊕⊕EVIDENCIA BAJA.

Es imperativo vigilar de cerca la aparición de infecciones genitourinarias en estos pacientes, ya que su administración aumenta su frecuencia significativamente.

El tratamiento con el análogo de GLP-1 dulaglutida no incrementa el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, por lo que se considera seguro en pacientes con diabetes tipo 2. ⊕⊕EVIDENCIA BAJA.

14.4 ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS EFECTIVAS PARA PREVENIR MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DM2 QUE HAN TENIDO UN EVENTO CV (PREVENCIÓN SECUNDARIA)?

14.4.1 El manejo glucémico del paciente con diabetes en forma general, no cambia luego de presentar un evento coronario.

Recomendación de consenso

14.4.2 El estado cardiovascular y renal al egreso, deben guiar las potenciales contraindicaciones para algunos antidiabéticos orales.

Recomendación de consenso

14.5 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE INICIAR TRATAMIENTO CON ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN PACIENTES CON DM2?

14.5.1 Toda persona con diabetes y enfermedad coronaria o un equivalente de enfermedad coronaria debe tomar aspirina (ASA) en una dosis que puede oscilar entre 75 y 150 mg al día.

Recomendación A

14.5.2 En pacientes con alergia documentada a la aspirina se recomienda reemplazarla por clopidogrel. Después de un síndrome coronario agudo se recomienda la terapia combinada de ASA y clopidogrel hasta por un año.

Recomendación B

14.5.3 No es necesario el uso de ASA en pacientes con DM2 que no han tenido enfermedad cardiovascular demostrada. Se puede emplear en pacientes selectos sin enfermedad cardiovascular preexistente pero con múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Recomendación A

Justificación

Esta Guía se apega con las recomendaciones de las Guías Europeas para el tratamiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC).

En todos los pacientes con hipertensión se recomienda fuertemente la administración de ARA2 y/o calcioantagonistas dihidropiridínicos para lograr las metas de presión arterial y reducir el riesgo de un nuevo evento cardiovascular, sin preferencia por uno u otro. ⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA.

Dentro del tratamiento farmacológico para la diabetes en este contexto, antes del periodo de búsqueda para la elaboración de esta Guía, la metformina ha mostrado seguridad cardiovascular en el largo plazo, a diferencia de los secretagogos, los cuales se recomienda utilizar solo en casos en los que sea la única opción costeable para el paciente o se trate del perfil de seguridad más adecuado para otras complicaciones. La administración de los inhibidores de DPPIV no incrementa el riesgo de un nuevo evento cardiovascular y tampoco lo disminuye, aún con la coadministración de un IECA, por lo que recomendamos su empleo para el control glucémico, con efectos neutros en la enfermedad cardiovascular.

Dentro de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT-2), empagliflozina y canagliflozina, y en el grupo de los análogos del receptor de GLP-1, liraglutida y semaglutida, han mostrado disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio, evento vascular cerebral y hospitalización por insuficiencia cardíaca) en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Por tal motivo se recomienda estos fármacos como primera elección para el control glucémico en estos pacientes, después de los cambios en el estilo de vida y el tratamiento con metformina. ⊕⊕⊕EVIDENCIA MODERADA.

Varios estudios incluyendo metaanálisis han demostrado que la prevención secundaria con ASA disminuye la morbimortalidad CV aun en personas con DM2^{5,6}. El clopidogrel también ha demostrado reducir eventos CV en pacientes con diabetes⁷.

Para aquellas personas con DM2 y sin antecedentes de ECV, tres diferentes meta análisis de ensayos clínicos controlados han llegado a la misma conclusión: no hay un beneficio significativo del uso de

aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares y por el contrario, se potencia una tendencia a desarrollar sangrado gastrointestinal o de cualquier otro origen⁸⁻¹⁰. Por esta razón, el uso de aspirina en pacientes con DM2 pero sin enfermedad cardiovascular previa no tiene una relación de riesgo-beneficio llamativa.

Los beta-bloqueadores continúan siendo los fármacos de base en el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) por sus efectos para aliviar los síntomas de angina en pacientes con angina estable, y por mejorar el pronóstico de un nuevo evento de infarto de miocardio, muerte súbita y arritmias ventriculares, con diferentes niveles de recomendación y evidencia. Estos fármacos tienen un efecto metabólico indeseable al incrementar la resistencia a la insulina y enmascarar los síntomas de hipoglucemia, el balance entre riesgo y beneficio se inclina más hacia el beneficio. En caso de intolerancia o contraindicación a los beta-bloqueadores, o de persistencia de frecuencia cardíaca > 70 lpm a pesar de su empleo se puede considerar la administración del fármaco antianginoso ivabradina. Se recomienda la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de angiotensina 2 (ARA2) durante la hospitalización y continuarlo posteriormente en pacientes con diabetes y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%, hipertensión, o insuficiencia renal crónica, además de en todos los pacientes con infarto del miocardio con elevación del ST. Los beneficios de la administración de nitratos y bloqueadores de los canales de calcio (BCC) se pueden considerar para disminuir los síntomas de angina. (Ver tabla de evidencia en anexos.)

BIBLIOGRAFÍA

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in non-diabetic subjects

- with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
2. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-148.
3. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
4. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.
6. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
7. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-628.
8. Butalia S, Leung AA, Ghali WA et al. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta analysis. *Cardiovasc Diabetology* 2011;10:25.
9. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2300-2306.
10. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2009;339:b4531.

14.6 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE TRATAR LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PERSONAS ADULTAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2?

14.6.1 Cada incremento de 1% en la HbA1c por arriba de las metas, y el tratamiento con tiazolidinedionas se asocian con mayor incidencia de insuficiencia cardíaca.

14.6.2 Se recomienda el entrenamiento físico con monitorización de la función cardiopulmonar y las intervenciones educativas para el autocuidado, ya que pueden mejorar la capacidad cardiopulmonar y la calidad de vida.

14.6.3 Las estrategias de prevención para enfermedad arterial coronaria y control hipertensivo

adecuado han mostrado la mayor evidencia para prevenir la insuficiencia cardíaca

14.6.4 En pacientes con elevado riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular documentada, el tratamiento con el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) los inhibidores de SGLT2 disminuye el riesgo de hospitalización por insuficiencia y de muerte cardiovascular

14.6.5 El tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardíaca sistólica en pacientes con diabetes incluye tres tipos de antagonistas neurohormonales: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina 2 (ARA2), los beta-bloqueadores (BB) metoprolol, bisoprolol y carvedilol, y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides espironolactona y eplerenona.

Justificación

La diabetes mellitus, e inclusive las elevaciones subclínicas de la glucosa y la resistencia a la insulina sin hiperglucemia, coexisten con frecuencia con la insuficiencia cardíaca (IC), y en pacientes con IC, la diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente para mortalidad. En estos pacientes, cada incremento de 1% en la HbA1c por arriba de las metas, y el tratamiento con tiazolidinedionas se asocian con mayor incidencia de IC. (⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA).

Existen pocos estudios sobre el efecto de intervenciones no farmacológicas en esta población, pero se recomienda el entrenamiento físico con monitorización de la función cardiopulmonar y las intervenciones educativas para el autocuidado, ya que pueden mejorar la capacidad cardiopulmonar y la calidad de vida en estos pacientes. (⊕⊕EVIDENCIA BAJA).

Las estrategias de prevención para enfermedad arterial coronaria y control hipertensivo adecuado han mostrado la mayor evidencia para prevenir IC, aún más que el control intensivo de la glucosa en comparación con el tratamiento estándar, (⊕⊕⊕EVIDENCIA MODERADA). Existe poca evidencia sobre el control glucémico ideal en pacientes con diabetes e IC. Ambas tiazolidinedionas han mostrado incrementar la incidencia de IC, con mayor frecuencia la rosiglitazona. (⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA). Alogliptina no ha mostrado incrementar el riesgo de insuficiencia cardíaca ni de muerte en pacientes sin IC antes de un evento coronario agudo (⊕⊕⊕EVIDENCIA MODERADA). Saxagliptina ha mostrado incrementar el riesgo de hospitalizaciones por IC. Sitagliptina y linagliptina tienen un efecto neutro en el riesgo de hospitalización por IC. Se recomienda que dentro de este grupo de medicamentos (inhibidores de DPP-4), no se prescriba saxagliptina en pacientes con riesgo de desarrollar IC o con IC establecida (⊕⊕⊕EVIDENCIA MODERADA).

En pacientes con elevado riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular documentada, el tratamiento con el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) empagliflozina disminuye el riesgo de hospitalización por IC y de muerte cardiovascular, por lo que se recomienda su administración para reducir el riesgo de estos eventos. (⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA). Resultados similares han sido demostrados con canagliflozina y dapagliflozina sobre la disminución en la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes.

El tratamiento farmacológico para la IC sistólica en pacientes con diabetes incluye tres tipos de antagonistas neurohormonales: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o bloqueadores del receptor de angiotensina 2 (ARA2), los beta-bloqueadores (BB) metoprolol, bisoprolol y carvedilol, y los antagonistas del receptor de

mineralocorticoides espironolactona y eplerenona. Los IECAs se indican rutinariamente en estos pacientes, ya que mejoran los síntomas y disminuyen la mortalidad; por lo general se combinan con un diurético para disminuir la congestión, y también se pueden suplementar por ivabradina. Esta Guía se apega a las recomendaciones de las Guías Canadienses de Práctica Clínica para el tratamiento de la diabetes en pacientes con IC, quienes recomiendan: 1) prescribir los mismos tratamientos para IC que existen para pacientes en general; 2) cuando exista una tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min o se haga combinación con bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona; se debe iniciar con la mitad de la dosis de IECA, se deben monitorear los electrolitos, la creatinina, la tensión arterial, el peso y los síntomas asociados; y se debe titular la dosis de los medicamentos con monitoreo de la tensión arterial, el potasio sérico y la creatinina. Este último grupo genera mayores beneficios en pacientes con diabetes. ⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA.

Los ARA2 han mostrado beneficios equivalentes y se recomiendan en aquellos pacientes que son intolerantes a los IECA. En los pacientes con IC con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida (< 35%) y síntomas persistentes a pesar de tratamiento con IECA se recomienda agregar un antagonista del receptor de mineralocorticoides, ya que esta estrategia ha mostrado reducir la morbimortalidad. Se enfatiza la necesidad de determinar las concentraciones de potasio y la tasa de filtración glomerular en estos pacientes por la frecuente coexistencia de insuficiencia renal.

Los Betabloqueadores deben añadirse al estándar de tratamiento en todos los pacientes con FEVI ≤40%, ya que se ha mostrado que reducen la mortalidad y las hospitalizaciones en pacientes con y sin diabetes. ⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA.

En aquellos pacientes con diabetes e IC sistólica (ICS), la administración de digoxina disminuye las hospitalizaciones. ⊕EVIDENCIA MUY BAJA. El empleo de darbepoyetina en ellos se asocia con incremento del riesgo de enfermedad vascular cerebral, por lo que se recomienda evitar su administración. ⊕⊕⊕EVIDENCIA MODERADA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang Y, et al. Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus- a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 108(1): 55-66.
2. Dunbar SB, et al. Randomized clinical trial of an integrated self-care intervention for persons with heart failure and diabetes: quality of life and physical functioning outcomes. *J Card Fail.* 2015; 21(9): 719-729.
3. Banks AZ, et al. Response to Exercise Training and Outcomes in Patients With Heart Failure and Diabetes Mellitus: Insights From the HF-ACTION Trial. *J Card Fail.* 2016; 22(7): 485-491.
4. Erqou S et al. Association between glycosylated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15(2): 185-193.
5. Hernandez AV, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011; 11(2): 115-128.
6. Nielsen R, et al. Effect of tighter glycemic control on cardiac function, exercise capacity, and muscle strength in heart failure patients with type 2 diabetes: a randomized study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016; 4(1): e000202.
7. Eurich DT, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(3): 395-402.
8. Zannad F, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015; 385(9982): 2067-2076.
9. Scirica BM, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014; 130(18): 1579-1588.
10. McGuire DK, et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016; 1(2): 126-135.
11. Kundu A, et al. Risk of heart failure with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016; 212: 203-205.
12. Li L, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ.* 2016; 352: i610.
13. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):69-77.

14. Fitchett D, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(19): 1526-1534.
15. Tsujimoto T, Sugiyama T, Kajio H. Effects of β -blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jun;19(6):800-808.
16. Filippatos G, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2105-2114.
17. Chen MD, et al. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists for patients with heart failure and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 28.
18. Abdul-Rahim AH, et al. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: An analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol*. 2016; 209: 310-316.
19. Komajda M, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(12): 1294-1301.
20. Bello NA, Lewis EF, Desai AS, Anand IS, Krum H, McMurray JJ, et al. Increased risk of stroke with darbepoetin alfa in anaemic heart failure patients with diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1201-7.

14.6 ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE TRATAR LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN PERSONAS ADULTAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2?

14.6.1 Se deben controlar de manera temprana y agresiva los factores de riesgo cardiovascular con la finalidad de prevenir el inicio, la recurrencia y la progresión de un evento agudo.

14.6.2 Todos los pacientes con diabetes y EVC o AIT deben recibir el mismo tratamiento que se recomienda para los pacientes sin diabetes.

Justificación

La diabetes es uno de los principales factores de riesgo modificables para el desarrollo de enfermedad vascular cerebral (EVC).

De forma primordial, se deben controlar de manera temprana y agresiva los factores de riesgo

cardiovascular con la finalidad de prevenir el inicio, la recurrencia y la progresión de un evento agudo. Además de los múltiples factores de riesgo asociados (hipertensión, dislipidemia, fibrilación auricular), existen factores de riesgo específicos atribuibles a la diabetes, incluyendo la resistencia a la insulina, la obesidad central, la intolerancia a la glucosa y la hiperinsulinemia. Cada incremento de 1 mmol/L en la glucosa al ingreso hospitalario se asocia con mayor riesgo de desenlaces desfavorables y hemorragia sintomática en pacientes con diabetes y EVC. La reducción de 10 mmHg en la presión arterial sistólica (TAS) se asocia con menor riesgo de EVC y, en los pacientes con tratamiento antih Hipertensivo, el riesgo de EVC es menor que en aquellos con TAS ≥ 130 mmHg. (⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA).

Los inhibidores de SGLT-2 no han mostrado incrementar o reducir el riesgo de EVC, por lo que no se recomienda como tratamiento protector, ya que su efecto es neutro. (⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA). Como prevención primaria de EVC en pacientes con enfermedad cardiovascular, semaglutida se asocia con menor incidencia de EVC en comparación con placebo, por lo que se recomienda el tratamiento a base de este fármaco con la finalidad de reducir el riesgo. (⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA).

El tratamiento con rivaroxaban ha mostrado resultados similares que el tratamiento con warfarina para la prevención de EVC en pacientes con diabetes y fibrilación auricular no valvular. ⊕⊕⊕EVIDENCIA MODERADA.

Esta guía coincide con la guía del Comité de Expertos de la Asociación Canadiense de Diabetes para EVC, en donde se recomienda que a todos los pacientes con un ataque isquémico transitorio (AIT) se les realice una glucosa de ayuno, HbA1c o pruebas de tolerancia oral con 75 gr de glucosa para descartar diabetes poco tiempo después de ser egresados

del hospital. Todos los pacientes con diabetes y EVC o AIT deben recibir el mismo tratamiento que se recomienda para los pacientes sin diabetes (⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA).

En pacientes con diagnóstico reciente de intolerancia a la glucosa o diabetes, el tratamiento con pioglitazona después de un EVC se asocia una menor frecuencia de nuevos eventos y su administración también se asocia con una reducción significativa de su incidencia en pacientes con enfermedad cardiovascular, aunque también se asocia con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, edema, fracturas óseas y ganancia de peso. (⊕⊕⊕⊕EVIDENCIA ALTA).

BIBLIOGRAFÍA

- Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, Lavallée P, Cabrejo L, Guidoux C, Klein I, Amarenco P, Mazighi M. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*. 2013;44(7):1915-23.
- Xie XX, Liu P, Wan FY, Lin SG, Zhong WL, Yuan ZK, et al. Blood pressure lowering and stroke events in type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;208:141-6.
- Reboldi G, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011; 29(7):1253-1269.
- Toklu B, Bangalore S. Blood pressure lowering in patients with type 2 diabetes improves cardiovascular events including mortality, but more intensive lowering to systolic blood pressure less than 130 mm Hg is associated with further reduction in stroke and albuminuria without further reduction in cardiac events. *Evid Based Med*. 2015;20(5):183-4.
- Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, Inzucchi SE, Schwartz GG, Lovejoy AM, et al; IRIS Investigators. Cardiac Outcomes After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Effects of Pioglitazone in Patients With Insulin Resistance Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017;135(20):1882-1893.
- Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(9):891-2.
- Barkas F, Elisaf M, Tsimihodimos V, Milionis H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and protection against stroke: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2017;43(1):1-8.
- Munee K, Bundhun PK, Quan H, Tang Z. Comparing the Clinical Outcomes Between Insulin-treated and Non-insulin-treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(10):e3006.
- Guo M, Ding J, Li J, Wang J, Zhang T, Liu C, et al. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1977-1982.
- de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Oct 16;16(1):134.
- Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and non-valvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*. 2015;170(4):675-682.e8.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Pablo Aschner – Conferencista remunerado de AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi. Asesor científico remunerado de AstraZeneca, Lilly, Glaxo Smithkline, Janssen, MSD, Novartis, Sanofi. Receptor grants investigación Sanofi.

Carlos Aguilar-Salinas – Conferencista remunerado de Sanofi. Asesor científico remunerado de MSD. Receptor de grants de investigación de Sanofi.

Mauricio Barahona – Conferencista remunerado Abbott, Dos Pinos, Pfizer. Asesor científico remunerado Abbott, Dos Pinos.

Anexos

ANEXO 1. Clasificación de los niveles de evidencia empleada en la guía

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1	<ul style="list-style-type: none"> • ECC correctamente aleatorizado con un control explícito del error alfa y un poder suficiente • Metaanálisis de buena calidad
2	<ul style="list-style-type: none"> • ECC correctamente aleatorizado pero sin un control explícito del error alfa y/o que no alcanzan un poder suficiente para probar en forma inequívoca la efectividad de una intervención • Análisis de subgrupos o posthoc de ECC, que no alcanzan un poder suficiente para probar en forma inequívoca la efectividad de una intervención • Revisión sistemática • Informe del comité de expertos con metodología explícita
3	<ul style="list-style-type: none"> • ECC sin una correcta aleatorización • Estudios de cohorte
4	<ul style="list-style-type: none"> • Series de antes y después • Estudios con cohorte histórica • Estudios de caso-control <p>Otros: Series de casos, informes de casos, opiniones de expertos, etcétera.</p>

ANEXO 2. Clasificación de los grados de recomendación empleada en la guía

Grado de recomendación	Nivel de evidencia sobre la cual se basa	Significado con relación a la intervención
AA	Al menos una evidencia de nivel 1 con un desenlace clínicamente significativo	Hay evidencia óptima para recomendarla
A	Al menos una evidencia de nivel 1	Hay buena evidencia para recomendarla
B	Evidencias de nivel 2. La revisión sistemática debe ser sometida a la aprobación del grupo de consenso.	Hay evidencia aceptable para recomendarla
C	Evidencias de nivel 3 o 4. Deben ser sometidas a la aprobación del grupo de consenso.	Después de analizar las evidencias disponibles con relación a posibles sesgos, el grupo de consenso las admite y recomienda la intervención
Aceptada por consenso general	<p>1. Los estudios disponibles no pueden ser utilizados como evidencia, pero el grupo de consenso considera por experiencia que la intervención es favorable y la recomienda</p> <p>ó</p> <p>2. El efecto benéfico de la intervención no puede ser probado en ensayos clínicos aleatorizados (por ejemplo cesación del tabaco), pero el grupo considera por consenso que la intervención es favorable y la recomienda.</p>	

ANEXO 3. Metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre efectividad de las intervenciones educativas en personas con diabetes mellitus tipo 2

Ref.	Número de estudios incluidos	Intervención	Comp.	Desenlace (s)	Efectividad promedio (p o IC 95%)	Aplicabilidad (Tipo de estudio)
6.1.1	21	Educación grupal en auto-cuidado con al menos una sesión y 6+ meses seguimiento	Rutina	A1c, peso, calidad de vida	A1c -0.5% (p=0.001) a 1 año y -0.9 (p < 0.0001) a 2 años	Mejor resultado: un solo educador, duración > 12 h en < 10 meses repartidas en 6.10 sesiones (metaanálisis)
6.1.2	47	Entrenamiento ejercicio estructurado > 12 meses o recomendaciones sobre actividad física	Control	A1c	A1c -0.7% (-0.8% a -0.5%) curriculum estructurado, -0.6% (-0.7 a -0.4%)	Mejor resultado: entrenamiento estructurado >150 min/semana o recomendación de actividad física con dieta (metaanálisis)
6.1.3	13	Programas online para auto-monitoreo, auto-cuidado, actividad física, cambios en la dieta, pérdida de peso		Bioquímicos		Mejor resultado: establecer metas, "coaching", retroalimentación interactiva, apoyo online de pares, uso celulares (Rev. Sistemática)
6.1.4	9	Educación individual presencial por 12-18 meses	Cuidado usual o educación grupal	A1c	A1c -0.1% vs. Usual y 0.03% vs. Grupo (p no significativa)	Puede haber beneficio si A1c >8%. (Rev. sistemática)
6.1.5	11	Educación grupal mínimo 6 pacientes / grupo en sesión de 1hr. Seguimiento 4,6 y 12.14 meses y 2 años	Rutina, lista de espera, nada	A1c, glucemia en ayunas	A1c -1.4, -0.8 y -1%, respectivamente (p < 0.0001)	También se perdió 1.4 kg, bajó PAS, mejoraron conocimientos y se redujeron medicamentos (Meta-análisis)
6.1.6	5 ECCA y 21 estudios observacionales	Telemonitoreo mediante telemedicina en casa o apoyo telefónico	Cuidado usual	A1c, recursos sanitarios	A1c -0.21% (-0.4 a -0.1%) con telemonitoreo	También reduce hospitalizaciones y días de estancia. Se incluyeron personas con DM1 (metaanálisis)
6.1.7	21	Intervenciones para mejorar adherencia: educación, incentivos, comunicación electrónica, facilitadores pero no dieta ni ejercicio		Desenlaces de salud, bioquímicos	No efecto sobre A1c	(Rev. Sistemática)
6.1.8	20	Intervenciones grupales para mejorar auto-cuidado: auto-monitoreo, solución problemas, metas, ejercicio supervisado en grupos de 5+ sujetos durante 4 meses a 4 años	Grupo control o antes y despues	Calidad de vida	Diferencia de puntaje estandarizado 0.28 y 0.31 (significativo vs. control pero no vs. puntaje inicial)	El 80% tenían DM2 pero el resto tenía DM1 (metaanálisis)

(Continúa)

ANEXO 3. Metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre efectividad de las intervenciones educativas en personas con diabetes mellitus tipo 2 (cont.)

6.1.9	2 y 7 EC	Cambios nutricionales en latinos inducidos por pares/promotores salud con al menos un aspecto de teoría de cambio comportamiento		Desenlaces clínicos	Mejoría control glucémico, PA, lípidos	(Rev. Sistemática)
6.1.10	17	Intervenciones sobre auto-cuidado hechas por líderes laicos entrenados en manejo de enf. crónicas		Estatus de salud, comportamiento y utilización de servicios	Mejoría pequeña y solo a corto plazo	Sólo 2 estudios en DM2 (Rev. Sistemática)
6.1.11	10	Intervenciones culturalmente apropiadas para minorías: auto-cuidado ajustado a cultura, religión, lenguaje, alimentación, alfabetismo x 3, 6 y 12 meses	Convencional	A1c, PA y Calidad de vida	A1c -0.3% (-0.6 a -0.01%), -0.6% (-0.9 a -0.4%) y -0.1 (no significativo) a 3, 6 y 12 meses respectivamente	Los pacientes pertenecían a minorías de clase media-alta (solo 2 en latinos). La intervención fue efectiva solo a corto plazo (metaanálisis)
6.1.12	50 y 16 EC	Estrategias para mejorar calidad atención: educación a profesionales de salud y a pacientes, trabajo equipo, manejo caso, auditoría, retroalimentación x 13 meses	Cuidado usual	A1c	A1c -0.4% (-0.3 a -0.5%). A1c -0.7% con trabajo en equipo y A1c -0.8 si cambios fueron hechos por no médicos	Mejor resultado: trabajo en equipo, manejo de caso y ajuste del tratamiento por enfermera/farmacéuta. (Meta-regresión)
6.1.13	18 y 6 EC	Intervenciones educativas que reporten desenlaces x mínimo 12 meses	Cuidado usual	A1c, hipoglucemia, complicaciones, calidad de vida	Resultados no consistentes en DM2	Efectos modestos en dieta y ejercicio que aunque son pequeños, pueden durar bastante. Un tercio tenía DM1. (Rev. Sistemática)

Comp.: comparador, EC: experimentos clínicos, ECCA: experimentos clínicos controlados y aleatorizados, PA: presión arterial, PAS: presión arterial sistólica.

BIBLIOGRAFÍA TABLA 6.1

- 6.1.1 Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M et al. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. BMC Health Serv Res 2012;12:213.
- 6.1.2 Umpierrez D, Ribeiro PAB, Kramer CK et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with A1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305:1790-1799.
- 6.1.3 Ramadasa A, Queka KF, Chana CKY et al. Web-based interventions for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review of recent evidence. Int J Med Inform 2011;80:389-405.
- 6.1.4 Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2009;1:CD005268.
- 6.1.5 Deakin TA, McShane CE, Cade JE et al. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2:CD003417.
- 6.1.6 Polisen J, Tran K, Cimon K et al. Home telehealth for diabetes management: a systematic review and meta-analysis: Diab Obes Metab 2009;11:913-930.
- 6.1.7 Vermeire EJJ, Wens J, Van Royen P et al. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005;2:CD003638.
- 6.1.8 Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-management training. Diabetes Educ 2008;34:815-823.
- 6.1.9 Pérez-Escamilla R, Hromi-Fiedler A, Vega-López S. Impact of peer nutrition education on dietary behaviors and health outcomes among Latinos: A systematic literature review. J Nutr Educ Behav 2008;40:208-25.
- 6.1.10 Foster G, Taylor SJC, Eldridge S et al. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD005108.
- 6.1.11 Hawthorne K, Robles Y, Cannings-John R et al. Culturally appropriate health education for type 2 diabetes mellitus in ethnic minority groups. Cochrane Database Syst Rev 2008;3:CD006424.
- 6.1.12 Shojania KG, Ranji SR, McDonald KM et al. Effects of Quality Improvement Strategies for Type 2 Diabetes on Glycemic Control A Meta-Regression Analysis. JAMA 2006;296:427-440.
- 6.1.13 Loveman E, Cave C, Green C et al. Patient Education Models For Diabetes: NICE Document, 2006.

ANEXO 4. Evidencia sobre la durabilidad del efecto de la intervención educativa en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con medicina basada en evidencia

Ref.	Tamaño muestral	Durac.	Intervención	Comp.	Desenlace	Efectividad Promedio (p o IC 95%)	Aplicabilidad (Nivel de evidencia)
6.2.1	52	3 años (1 año postintervención)	Reunión grupal auto-cuidado semanal (75 min) x 2 años con 2 profesionales de la salud	Antes-después, también quienes completaron vs desertores	A1c, PA, lípidos, peso, hábitos, calidad de vida	A1c -0.93% (p < 0.001) y PAD -4 mmHg (p < 0.05)	Un año post-intervención mejoró un poco más pero desertó el 33%. Estudio en DM2 afroamericanos. (EC)
6.2.2	ECCA (112)	5 años	Educación grupal en sesiones cada 3 meses	Educación individual	A1c, IMC, HDL, conocimientos, solución de problemas y calidad de vida	A1c aumentó menos (+0.1% vs. +1.7%*). IMC bajó -1.4 kg/m ² *. cHDL se elevó 5.4 mg/dL*. Mejoró calidad de vida (*significativo)	Desertó el 25%. (ECCA)
6.2.3	ECCA (437)	4 años	Educación grupal 6h x 5d durante la estancia hospitalaria	Control convencional		A1c 7.9% vs. 8.7% (p < 0.05). Hospitalizaciones 0.3 vs 0.8 x año (p < 0.05). Mejor adherencia y auto-cuidado	Pacientes hospitalizados por síntomas, sin educación previa. Desertó el 27%. Peor resultado en pacientes con larga duración y tratados con insulina.
6.2.4	ECCA (11 centros de atención primaria)	3 años	Modelo de intervención crónica: 6 sesiones semanales y luego apoyo mensual hasta 12 meses.	Sólo educación por proveedor de salud o cuidado usual	A1c, PA, cHDL	A1c -0.5% a los 12 meses (Final: 6.9%) y se mantuvo a 3 años (Final: 7.1%). Mejor adherencia a auto-monitoreo (87.100%)	En controles Hb A1c no bajó pero también se mantuvo, lo mismo que cambios en PA y HDL.
6.2.5 6.2.6	ECCA (5145)	4 años	Intervención intensiva estilo de vida (semanal por 6 meses, 3 veces al mes por 6 meses, 1 vez al mes de ahí en adelante)	Apoyo y educación en diabetes	Eventos cardio-vasculares	A1c -0.36 vs. 0.09%, peso -6.2 vs 0.9 kg*, PAS -5.3 vs. -3 mmHg, cHDL 3.7 vs 2 mg/dL, TG -26 vs -20 mg/dL, Capacidad física en banda 12.7 vs 2%* (*p < 0.001)	No hubo beneficios cardiovasculares pero si modificaciones positivas en varios factores de riesgo

Ref.: referencia, Durac.: duración, Comp.: comparador, EC: experimento clínico, ECCA: experimento clínico controlado y aleatorizado, PA: presión arterial, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

(Continúa)

ANEXO 4. Evidencia sobre la durabilidad del efecto de la intervención educativa en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (cont.)

BIBLIOGRAFÍA TABLA 6.2

- 6.2.1 Tang S, Funnell MM, Oh M. Lasting effects of a 2-year diabetes self-management support intervention: outcomes at 1-year follow-up. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E109.
- 6.2.2 Trento M, Passera P, Borgo E et al. A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care* 2004;27:670-675.
- 6.2.3 Ko S-H, Song K-H, Kim S-R et al. Long-term effects of a structured intensive diabetes education programme (SIDEPE) in patients with Type 2 diabetes mellitus—a 4-year follow-up study. *Diabet Med*. 2007;24:55-62.
- 6.2.4 Piatt GA, Anderson RM, Brooks MM et al. 3-year follow-up of clinical and behavioral improvements following a multifaceted diabetes care intervention: Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Educ*. 2010;36:301-9.
- 6.2.5 Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus. Four-year results of the look AHEAD trial. *Arch Intern Med*. 2010;170:1566-1575.
- 6.2.6 The look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 145-154.

ANEXO 5. ¿Cuáles son las técnicas de cirugía bariátrica útiles para el tratamiento de la diabetes en personas con DM2 aplicables en Latinoamérica?

13.1 ¿Debería usarse Cirugía Bariátrica vs. Tratamiento médico en pacientes con obesidad y DM2?

Autor(es): Mora E., Mora A., Ebla J.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía Bariátrica	Tratamiento médico	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Remisión de diabetes (seguimiento: rango 12 meses a 60 meses ; evaluado con : valor de A1c entre 5,7 a 6,6 % y Glucosa en ayunas = 100 mg/dl [4 estudios/ 1 no definió] SIN MEDICACIÓN)												
5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	100/176 (56.8%)	0/162 (0.0%)	OR 76.37 (20.70 a 281.73)	o menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Nivel sérico de A1c (seguimiento: rango 12 meses a 60 meses ; evaluado con : Unidades NGSP)												
6	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	195	181	-	MD 1.25 % menos (1.88 menos a 0.23 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Valor de Glucosa plasmática en ayunas (seguimiento: rango 12 meses a 60 meses ; evaluado con : mmol/L para esta tabla se convirtió a mg/dl)												
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	116	107	-	MD 28.46 mg/dl menos (64.49 menos a 7.38 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	
Índice de masa corporal (seguimiento: rango 12 meses a 60 meses ; evaluado con : Peso kg/ Talla 2)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	147	141	-	MD 6.45 kg/m2 menos (18.21 menos a 13 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Circunferencia abdominal (seguimiento: rango 12 meses a 60 meses ; evaluado con : cm)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	147	141	-	MD 15.6 cm menos (18.21 menos a 13 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Concentración de triglicéridos (seguimiento: rango 12 meses a 60 meses ; evaluado con : mmol/L para esta tabla se convirtió a mg/dl)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	147	141	-	MD 15.67 mg/dl menos (21.07 menos a 10.26 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Niveles de HDL (seguimiento: rango 12 meses a 60 meses ; evaluado con : mmol/L para esta tabla se convirtió a mg/dl)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	195	181	-	MD 4.32 mg/dl más alto (3.24 más alto a 5.41 más alto)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios; MD: Diferencia media.
Explicaciones

ANEXO 6. Esquemas de dosificación de antidiabéticos orales

Clase	Medicamento	Dosis máxima diaria qd= 1 vez al día bid= 2 veces al día tid= 3 veces al día	Ajuste en falla renal (Filtración glomerular estimada en mL/min)	
			50-30	Menor de 30
Biguanidas	Metformina	1000 mg bid	500 mg bid	Suspender
	Metformina XR	1000-2000 mg qd	1000 mg qd	Suspender
Inhibidores DPP4 (Gliptinas)	Sitagliptina	100 mg qd	50 mg qd	25 mg qd
	Vildagliptina	50 mg bid	50 mg qd	50 mg qd
	Saxagliptina	2.5/5 mg qd	2.5 mg qd	2.5 mg qd
	Alogliptina	25 mg qd	12.5 mg qd	6.25 mg qd
	Linagliptina	5 mg qd	No ajuste	No ajuste
Sulfonilúreas	Clorpropamida	750 mg qd	Suspender	Suspender
	Glibenclamida	10 mg bid	Suspender	Suspender
	Glimepirida	4-8 mg qd	1 mg qd	Suspender
	Gliclazida	80-160 mg bid	No ajuste	No ajuste
	Gliclazida MR	120 mg qd	No ajuste	No ajuste
	Glipizida	10 mg bid	No ajuste	No ajuste
Meglitinidas (Glinidas)	Nateglinida	120 mg tid	Suspender	Suspender
	Repaglinida	1-2 mg tid	No ajuste	No ajuste
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	45 mg qd	No ajuste	No ajuste
Inhibidores de α -glucosidasas	Acarbosa	100 mg tid	Suspender	Suspender
Agonistas receptor GLP-1	Exenatide	10 μ g bid	No ajuste	Suspender
	Exenatide LAR	2 mg semanal	Precaución	Suspender
	Liraglutide	1.2-1.8 mg qd	Precaución	Suspender
	Lixisenatide	20 μ g qd	Precaución	Suspender
Inhibidores de SGLT-2 (Gliflozinas)	Canagliflozina	100-300 mg qd	100 mg qd	Suspender
	Dapagliflozina	10 mg qd	10 mg qd	Suspender

ANEXO 6. Metaanálisis sobre eficacia de la monoterapia farmacológica en DM2 en experimentos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) de comparación directa (“cabeza a cabeza”)

Ref.	Número de estudios incluidos	Tratamiento	Comp.	Diferencia en A1c (IC 95%)	Diferencia en efectos adversos	Tipo de estudio
9.1.1	17	MTF	SU	NS	MTF -2.7 kg vs. SU 4.6 veces más hipoglucemia con SU	Revisión Sistemática
	14	MTF	TZD	NS	MTF -2.6 kg	
	3	MTF	iDPP4	-0.37% (-0.54 a -0.2%)	MTF -1.4 kg	
	7	SU	Meglit.	NS	No diferencias en peso o hipoglucemia	
	13	TZD	SU	NS	TZD +1.2 kg, 3.9 veces más hipoglucemia con SU	
9.1.2	7	iDPP4	MTF	-0.2% (-0.08 a -0.32%)	iDPP4 +1.5 kg vs. MTF	Metaanálisis
9.1.3	10	iDPP4	MTF	Ambos redujeron A1c pero MTF > iDPP4 (p < 0.001)	Ambos redujeron peso pero MTF > iDPP4 (p < 0.001)	Revisión sistemática

Ref.: referencia, Comp.: comparador, MTF: metformina, SU: sulfonilúreas, TZD: tiazolidinedionas, iDPP4: i-nhibidores de DPP-4 (gliptinas), Meglit: meglitinidas, NS: no significativa.

BIBLIOGRAFÍA TABLA 9.2

- 9.1.1 Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2.drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602.613.
- 9.1.2 Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2012;344:e1369
- 9.1.3 Sheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: A critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012;38:89-101.

ANEXO 7. Estudios de eficacia de la terapia combinada inicial en DM2 en experimentos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) de comparación directa (cabeza a cabeza)

Ref.	Duración	N=	A1c inicial	Tratamiento	Comp.	Diferencia en A1c% (valor p)	NNT	Diferencia en efectos adversos
9.2.1	16 semanas	486	8.5 a 8.8%	Glibenclamida + Metformina	Glibenclamida o Metformina	-2.3% (Combinación) -1.95 (Glibenclamida) -1.5% (Metformina) (p < 0.001)	6	Combinación +1.6 kg Glibenclamida +2kg Metformina -1.1kg (p < 0.001) Hipoglucemia: Combinación 57.6% Glibenclamida 39.1% Metformina 17.7%
9.2.2	54 semanas	1091	8.8%	Sitagliptina + Metformina	Metformina o Sitagliptina	-2.1% (Combinación) -1.3% (Metformina) -0.8% (Sitagliptina) (p < 0.001)	5	Combinación -1.3 kg Hipoglucemia: 0.6 a 2.2%
		117	11.2%	Sitagliptina + Metformina	Ninguno	-2.9%		
9.2.3	104 semanas	517	8.8%	Sitagliptina + Metformina	Metformina o Sitagliptina	-1.7% (Combinación) -1.3 % (Metformina) -1.2% (Sitagliptina)	7	Combinación -1.2 kg Metformina -2.4 kg Sitagliptina +0.5 kg. Hipoglucemia: Combinación 2.8% Metformina 2.2% Sitagliptina 1.1%
9.2.4	44 semanas	1246	9.8 a 9.9%	Sitagliptina + Metformina (dosis fija)	Metformina	-2.3% (Combinación) -1.8% (Metformina) (p ≤ 0.001)		Combinación -1.1 kg Metformina -1.2 kg Hipoglucemia: Combinación 3.0% Metformina 3.7%
9.2.5	24 semanas	1179	8.6 a 8.7%	Vildagliptina + Metformina	Metformina o Vildagliptina	-1.8% (Combinación) -1.4% (Metformina) -1.1% (Vildagliptina) (p < 0.001)	8	Combinación -1.2 kg Metformina -1.6 kg Vildagliptina -0.6 kg No hipoglucemia
		94	12.2%	Vildagliptina + Metformina	Ninguno	-3.7%		
9.2.6	76 semanas	1306	9.4 a 9.6%	Saxagliptina + Metformina	Metformina o Saxagliptina	-2.3% (Combinación) -1.8% (Metformina) -1.6% (Saxagliptina) (p < 0.001)	6	Combinación -0.7 kg Metformina -1.0 kg Saxagliptina -0.6 kg Hipoglucemia 2.1 a 6.8%

(Continúa)

ANEXO 7. Estudios de eficacia de la terapia combinada inicial en DM2 en experimentos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) de comparación directa (cabeza a cabeza) (cont.)

9.2.7	24 semanas	691	8.7%	Linagliptina + Metformina	Metformina o Linagliptina	-1.7% (Combinación) -1.2% (Metformina) -0.6% (Linagliptina) (p < 0.001)	No cambios significativos en peso en ninguno de los tres brazos Hipoglucemia 2.9 a 6.4%
		66	11.8%	Linagliptina + Metformina	Ninguno	-3.7%	
9.2.8	24 semanas	600	8.9%	Pioglitazona (30mg) + Metformina (Dosis fija)	Metformina o Pioglitazona	-1.83% (Combinación) -0.99% (Metformina) -0.96% (Pioglitazona) (p < 0.0001)	4 Combinación +0.69 kg Metformina -1.28 kg Pioglitazona +1.64 kg Edema: Combinación 3% Metformina 1.4% Pioglitazona 4.2%

Ref.: referencia, Comp.: comparador.

BIBLIOGRAFÍA TABLA 9.2

- 9.2.1 Garber AJ, Donovan DS, Dandona P et al. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3598–3604.
- 9.2.2 Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979–1987.
- 9.2.3 Williams-Hermann D, Johnson J, Teng R et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010 May;12:442-51.
- 9.2.4 Reasner C, Olansky L, Seck TL et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:644–652.
- 9.2.5 Bosi E, Dotta F, Jia Y et al. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:506–515.
- 9.2.6 Pfützner A, Paz-Pacheco E, Allen E et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:567–576.
- 9.2.7 Haak T, Meinicke T, Jones R et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:565-74.
- 9.2.8 Pérez A, Jacks R, Arora V et al. Effects of pioglitazone and metformin fixed-dose combination therapy on cardiovascular risk markers of inflammation and lipid profile compared with pioglitazone and metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:973-82.

ANEXO 8. Metaanálisis de estudios sobre eficacia y seguridad de los antidiabéticos cuando se agregan a terapia combinada en estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECCA)

Ref.	Número de estudios	Tratamiento	Comparador	Diferencia en A1c vs comparador (IC 95%)	Diferencia en efectos adversos vs comparador
9.4.1	3	Adicionar TZD	Placebo	-0.95% (-1.27 a -0.65%)	Peso +4.25 kg
	5	Adicionar TZD	Agonista GLP-1	NS	Peso +5.89 kg
	5	Adicionar TZD	Insulina	NS	Peso +1.42 kg
	1	Adicionar iDPP-4	Placebo	-0.94% (-1.58 a -0.36%)	
	4	Adicionar iDPP4	TZD	NS	
	3	Adicionar iDPP4	Agonista GLP-1	NS	
	3	Adicionar iDPP4	Insulina	NS	
	2	Adicionar Agonista GLP-1	Placebo	-1.01% (-1.38 a -0.66%)	Peso -1.63 kg
	4	Adicionar Agonista GLP-1	Insulina	NS	Peso -4.47 kg
	2	Adicionar Insulina	Placebo	-1.08% (-1.41 a -0.77%)	Peso +2.84 kg
	1	Adicionar Acarbosa	Placebo	-0.7% (-1.33 a -0.08%)	
9.4.2	11	Adicionar Agonista GLP-1	Insulina	-0.14% (-0.027 a -0.02%)	Peso -4.4 kg Hipoglucemia 55% menos frecuente (IC 95% 24 -73)

(Continúa)

ANEXO 8. Metaanálisis de estudios sobre eficacia y seguridad de los antidiabéticos cuando se agregan a terapia combinada en estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) (cont.)

Ref.	Número de estudios	Tratamiento	Comparador	Diferencia en A1c vs comparador (IC 95%)	Diferencia en efectos adversos vs comparador
9.4.3	6	Exenatide	Insulina	NS	Peso:
	6	Exenatide LAR	Insulina glargina	-0.2% (-0.39 a -0.01%)	Exenatide -1.9 a -4.2 kg vs. Insulina +0.5 a +4.1 kg
	6	Liraglutide 1.8 mg	Insulina glargina	-0.3% (-0.46 a -0.14%)	Exenatide LAR -2.6 kg vs. Glargina +1.4 kg
	3	Liraglutide 1.2	Sitagliptina	-0.34% (-0.53 a -0.15%)	Liraglutide -1.8 kg vs. Glargina +1.6 kg
	3	Liraglutide 1.8	Sitagliptina	-0.6% (-0.78 a -0.42%)	Exenatide -8 kg vs. Glimepirida +4.3 kg
	3	Liraglutide 1.8	Exenatide	-0.33% (-0.11 a -0.55%)	Liraglutide -2.8 kg vs. Glimepirida +1 kg
	8	Exenatide LAR	Exenatide	-0.4% (-0.12 a -0.68%)	Exenatide LAR -2.3 kg vs. Pioglitazona +2.8 kg
	2	Exenatide LAR	Pioglitazona 45 mg	-0.3% (-0.55 a -0.05%)	Exenatide LAR -2.3 kg vs. Sitagliptina -0.8 kg
	2	Liraglutide	Glimepirida	NS	
	6	Exenatide LAR	Sitagliptina	-0.6% (-0.85 a -0.35%)	Exenatide vs Exenatide LAR vs Liraglutide: NS

ef.: Referencia, NE=Nivel de evidencia, NS= No significativo, NI= No inferior, RF=Relación de frecuencia.

BIBLIOGRAFÍA TABLA 9.4

- 9.4.1 Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-679.
- 9.4.2 Wang Y, Li L, Yang M et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin in inadequately controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:972-981.
- 9.4.3 Shyangdan DS, Royle PL, Clar C et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. *BMC Endocr Disord* 2010;10:20.

ANEXO 9. Metaanálisis de estudios sobre eficacia y seguridad de los antidiabéticos cuando se agregan a monoterapia inicial en estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECCA). Las referencias 9.3.1 a 9.3.5 son metaanálisis, y la referencia 9.3.6 es una revisión sistemática

Ref.	Número de estudios	Tratamiento	Comp.	Diferencia en A1c vs comparador (IC95%)	Diferencia en efectos adversos vs comparador
9.3.1	11	Metformina + Sulfonilúrea	Sulfonilúrea	-1.0% (-1.34 a -0.67%)	Peso NS Riesgo absoluto de hipoglucemia 11%
	4	Metformina + TZD	TZD	-0.62% (-1 a -0.23%)	Riesgo absoluto de hipoglucemia NS
	4	TZD + Sulfonilúrea	Sulfonilúrea	-1.0% (-1.3 a -0.69%)	Riesgo absoluto de hipoglucemia 8%
9.3.2	3	Sulfonilúrea + Metformina	Metformina	-0.79% (-0.95 a -0.63%)	Peso +2 kg Hipoglucemia 8.2 veces más frecuente
	2	Meglitinida + Metformina	Metformina	-0.64% (-0.93 a -0.37%)	Peso +1.8 kg Hipoglucemia 8.6 veces más frecuente
	6	TZD + Metformina	Metformina	-0.64% (-0.93 a -0.37%)	Peso +2.6 kg Hipoglucemia igual de frecuente
	6	iDPP4 + Metformina	Metformina	-0.8% (-0.95 a -0.65%)	Peso NS Hipoglucemia igual de frecuente
	3	Inhibidor de alfa glucosidasas + Metformina	Metformina	-0.74% (-0.98 a -0.50%)	Peso NS Hipoglucemia igual de frecuente
	2	Agonistas GLP-1 + Metformina	Metformina	-0.82% (-1.05 a -0.59%)	Peso -1.8 kg Hipoglucemia igual de frecuente
		Insulina basal + Metformina	Metformina	-0.82% (-1.16 a -0.47%)	Peso NS Hipoglucemia 5.2 veces más frecuente
		Insulina premezclada + Metformina	Metformina	-0.97% (-1.33 a -0.61%)	Peso +3 kg, Hipoglucemia 11 veces más frecuente

(Continúa)

ANEXO 9. Metaanálisis de estudios sobre eficacia y seguridad de los antidiabéticos cuando se agregan a monoterapia inicial en estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECCA). Las referencias 9.3.1 a 9.3.5 son metaanálisis, y la referencia 9.3.6 es una revisión sistemática (*cont.*)

Ref.	Número de estudios	Tratamiento	Comp.	Diferencia en A1c vs comparador (IC95%)	Diferencia en efectos adversos vs comparador
9.3.3	14	Metformina +Sulfonilúrea	Metformina	-1.0% (-0.75 a -1.25%)	Peso +2.3 kg
	11	Metformina + TZD	Metformina	-0.66% (-0.45 a -0.86%)	Peso +2.2 kg, Hipoglucemia 1.6 veces más frecuente
	6	Metformina + iDPP-4	Metformina	-0.69% (-0.56 a -0.82%)	Peso NS, Hipoglucemia igual de frecuente
	6	Metformina + TZD	Metformina + Sulfonilúrea	NS	Peso -0.9 kg, Hipoglucemia 5.8 veces más frecuente
	6	Metformina + Sulfonilúrea	TZD + Sulfonilúrea	NS	Peso -3.2 kg
	3	Metformina + Insulina basal	Metformina + insulina premezclada	NS	Peso NS
9.3.4	3	Metformina +Sulfonilúrea	Metformina	-0.79% (-1.15 a -0.43%)	Peso +1.99 kg Hipoglucemia igual de frecuente
	3	Metformina + TZD	Metformina	-1.0% (-1.62 a -0.38%)	Peso +2.3 kg Hipoglucemia igual de frecuente
	8	Metformina + iDPP-4	Metformina	-0.79% (-0.94 a -0.63%)	Peso NS Hipoglucemia igual de frecuente
	2	Metformina + iDPP-4	Metformina	-0.71% (-1.24 a -0.18%)	Peso +0.91 kg Hipoglucemia 7.9 veces más frecuente
	2	Metformina + agonista GLP-1	Metformina	-0.99% (-1.19 a -0.78%)	Peso -1.76 kg Hipoglucemia igual de frecuente
9.3.5	6	Metformina + Sulfonilúrea	Metformina + iDPP-4	-0.07% (-0.03 a -0.11%)	Peso +1.92 kg
	3	Metformina + iDPP-4	Metformina + Pioglitazona	NS	Peso -2.96 kg
	2	Metformina + agonista GLP1	Metformina + iDPP-4	-0.49% (-0.31 a -0.67%)	Peso -1.56 kg

(Continúa)

ANEXO 9. Metaanálisis de estudios sobre eficacia y seguridad de los antidiabéticos cuando se agregan a monoterapia inicial en estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECCA). Las referencias 9.3.1 a 9.3.5 son metaanálisis, y la referencia 9.3.6 es una revisión sistemática (*cont.*)

Ref.	Número de estudios	Tratamiento	Comp.	Diferencia en A1c vs comparador (IC95%)	Diferencia en efectos adversos vs comparador
9.3.6	1	Metformina + Sitagliptina	Metformina + Glipizida	NS	Peso: -1.6 versus +0.7 kg Hipoglucemia: 5% versus 34%
	1	Metformina + Sitagliptina	Metformina + Glimepirida	NS	Peso: -0.8 versus +1.2 kg Hipoglucemia: 7% versus 22%
	1	Metformina + Vildagliptina	Metformina + Glimepirida	NS	Peso: -0.3 versus +1.2 kg Hipoglucemia: 2% versus 18%
	1	Metformina + Vildagliptina	Metformina + Gliclazida	NS	Peso: +0.1 versus +1.4 kg
	1	Metformina + Saxagliptina	Metformina + Glipizida	NS	Peso: -1.1 versus +1.1 kg, Hipoglucemia: 3% versus 36%
	1	Metformina + Linagliptina	Metformina + Glimepirida	NI	Peso: -1.4 versus +1.3 kg, Hipoglucemia: 7% versus 36%

Ref.: referencia, TZD: tiazolidinediona, NE: nivel de evidencia, NS: no significativo, NI: no inferior.

BIBLIOGRAFÍA TABLA 9.3

9.3.1 Bolen S, Feldman L, Vassy J et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-399.

9.3.2 McIntosh B, Cameron C, Singh SR et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison metaanalysis. *Open Medicine* 2011;5:e35.

9.3.3 Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2.drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-613.

9.3.4 Phung OJ, Scholle JM, Talwar M et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glyce-mic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-1418.

9.3.5 Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2012;344:e1369.

9.3.6 Sheen AJ, Paquot N: Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin. *Lancet* 2012;380:450-51.

ANEXO 10. Tablas de evidencia

Pregunta 4.4

Autor(es): González R, Elías D, Del Razo F.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lactancia prolongada	Lactancia breve/no lactancia	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Incidencia de diabetes (seguimiento: rango 12 semanas a 6 meses ; evaluado con : Número de nuevos casos)												
5	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	574/2056 (27.9%)	374/574 (65.2%)	OR 0.29 (0.14 a 0.58)	300 menos por 1000 (de 444 menos a 131 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios.

Calidad de la evidencia: ⊕⊕ BAJA.

REFERENCIA

Tanase-Nakao K, Arata N, Kawasaki M, Yasuhi I, Sone H, Mori R, et al. Potential protective effect of lactation against incidence of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2017 May;33(4).

Autor(es): González R, Elías D, Del Razo F.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Control del peso postparto	Cuidados habituales	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Incidencia de diabetes tipo 2 (seguimiento: rango 13 semanas a 12 meses ; evaluado con : modificación del peso corporal)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	281/-	285/-	no estimable	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza.

Calidad de la evidencia: ⊕⊕⊕⊕ ALTA.

BIBLIOGRAFÍA

Gilinsky AS, Kirk AF, Hughes AR, Lindsay RS. Lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention in women with prior gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of behavioural, anthropometric and metabolic outcomes. Prev Med Rep. 2015;2:448-61.

Autor(es): González R, Elías D, Del Razo F.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervenciones farmacológicas	Cuidados habituales	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Incidencia de DM2 (seguimiento: media 3 años ; evaluado con : Metformina 850 mg [BID])												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	26/111 (23.4%)	57/122 (46.7%)	RR 0.51 (0.35 a 0.75)	229 menos por 1000 (de 304 menos a 117 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo.

Calidad de la evidencia: ⊕⊕⊕⊕ ALTA.

BIBLIOGRAFÍA

Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab. diciembre de 2008;93(12):4774-9.

Pregunta 4.5

Tabla de evidencia:

Autor(es): González R, Elías D, Del Razo F.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Telemedicina	Atención habitual	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Programa de telemedicina (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses ; evaluado con : Porcentaje de cambio de HbA1c)												
13	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/2252	-/1955	OR 0.44 (0.26 a 0.61)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios.

Explicaciones

a. No está claro si se realizó una aleatorización adecuada en 5 estudios.

BIBLIOGRAFÍA

Cui M, Wu X, Mao J, Wang X, Nie M. T2DM Self-Management via Smartphone Applications: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Nov 18;11(11):e0166718.

Tabla de evidencia:**Autor(es):** González R, Elías D, Del Razo F.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Mensajes de texto breves y correos electrónicos	Terapia habitual	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Mensajes de texto breves y correos para pérdida de peso en pacientes con obesidad/sobrepeso (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : kg de peso perdido)												
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza.

Explicaciones

a. Alta heterogeneidad en las estrategias de intervención.

BIBLIOGRAFÍA

Jerilyn K. Allen, Janna Stephens, Angel Patel. Technology-Assisted Weight Management Interventions: Systematic Review of Clinical Trials. Telemed J E Health. 2014 Dec;20(12):1103-20.

Recomendación 5.4.6**Tabla de evidencia:****Autor(es):** González R, Elías D, Del Razo F.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Automonitoreo de la glucemia	Cuidados generales	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Automonitoreo de la glucosa (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses ; evaluado con : Porcentaje de cambio en la HbA1c)												
15	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1712/3383 (50.6%)	1671/3383 (49.4%)	no estimable	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza.

Explicaciones

a. El 50% de los estudios no proporciona información clara sobre la generación de la secuencia de la aleatorización y la mayoría de los estudios presentaron alto riesgo de cegamiento de los participantes.

BIBLIOGRAFÍA

Zhu H, Zhu Y, Leung SW. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2016 Sep 2;6(9):e010524.

Recomendación 5.7

Tabla de evidencia:

Autor(es): González R, Elías D, Del Razo F.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervenciones dirigidas a los pacientes	La atención habitual	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia del paciente (seguimiento: rango 1 días a 24 meses ; evaluado con : Porcentaje de cambio en HbA1c)												
10	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1122/2219 (50.6%)	1097/2219 (49.4%)	no estimable	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza.

Explicaciones

a. La validez interna fue reportada como media en 7 estudios y baja en 3 estudios.

BIBLIOGRAFÍA

Vignon Zomahoun HT, de Bruin M, Guillaumie L, Moisan J, Grégoire J-P, Pérez N, et al. Effectiveness and Content Analysis of Interventions to Enhance Oral Antidiabetic Drug Adherence in Adults with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. Value Health.2015;18(4):530-40.

Tabla de evidencia:

Autor(es): González R, Elías D, Del Razo F.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervenciones para promover el automanejo	La atención habitual	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Intervenciones Mobile Health, basadas en aplicaciones de teléfonos inteligentes. (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses ; evaluado con : Porcentaje de cambio de la HbA1c)												
6	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/396	-/300	no estimable	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza.

Explicaciones

a. Alta heterogeneidad entre los estudios.

BIBLIOGRAFÍA

Cui M, Wu X, Mao J, Wang X, Nie M. T2DM Self-Management via Smartphone Applications: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016;11(11):e0166718.

Recomendación 7.12

Tabla de evidencia:

Autor(es): González R, Elías D, Del Razo F.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapias alternativas, adicionadas al tratamiento estándar como la vitamina E	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Efecto de la vitamina E en la HbA1c (seguimiento: rango 4 semanas a 16 semanas; evaluado con : porcentaje de cambio de HbA1c)												
11	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/224	-/243	no estimable	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza.

Explicaciones

a. La estrategia de aleatorización es poco clara en la mayoría de los estudios, así como el cegamiento. Alta heterogeneidad entre los estudios.

BIBLIOGRAFÍA

Balbi ME. Antioxidant effects of vitamins in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetol Metab Syndr. 2018 Mar 14;10:18. doi:10.1186/s13098-018-0318-5.