

Guías ALAD sobre el Diagnóstico,
Control y Tratamiento de la
Diabetes Mellitus Tipo 2 con
Medicina Basada en Evidencia
Edición 2013

Guías ALAD sobre el Diagnóstico,
Control y Tratamiento de la
Diabetes Mellitus Tipo 2 con
Medicina Basada en Evidencia
Edición 2013



La revista 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 esta dirigida única y exclusivamente a los profesionales de la salud.

Comité ejecutivo ALAD 2010-2013:

Presidente: Iván Darío Sierra Ariza, MD PhD (Colombia)
Vicepresidente: Elizabeth Gruber de Bustos, MD (Venezuela)
Secretario: Carlos Olimpo Mendivil Anaya, MD PhD (Colombia)
Tesorera: Clara Eugenia Pérez Gualdrón, BSc MSc (Colombia)

Vocales:

Ana Lía Cagide, MD (Argentina)
 Carmen Gloria Aylwin, MD (Chile)
 Eduardo Daniel Cabrera Rode, MD PhD (Cuba)
 Yulino Castillo, MD (República Dominicana)
 Rafael Violante Ortiz, MD MSc (México)

Presidente electo: Félix Manuel Escaño Polanco, MD (República Dominicana)

Presidente saliente: Juan Rosas Guzmán, MD (México)

Coordinadores de regiones

REGIÓN NORTE

Dr. Fernando Javier Lavalle-González
 (México)

REGIÓN CENTRO

Dr. Segundo Seclén Santisteban (Perú)

REGIÓN SUR

Dra. María Loreto Aguirre (Chile)

Delegados y subdelegados:

México

Delegado: Dr. Jose Agustín Mesa Pérez
 Sub-Delegado: Dr. Sergio Hernández Jiménez

Guatemala

Delegado Encargado: Dr. Julio Palencia
 Sub-Delegada Encargada: Dra. Narda Guerrero

El Salvador

Delegado: Dra. Alma Rosa Monterrosa
 Sub-Delegado: Dr. Néstor Cáceres

Honduras

Delegada: Dra. Onix Arita Melzer
 Subdelegado: Dr. Luis Enrique Alcocer
 Barrientos

Nicaragua

Delegado: Dr. Luis Alberto Alemán
 Sub-Delegada: Lic. Martha Justina González

Costa Rica

Delegado: Dr. Mauricio Barahona

Panamá

Delegado: Dr. Manuel Cigarruista
 Sub-Delegado: Dr. Rolando Caballero

Cuba

Delegado: Dr. Arturo Hernández Yero
 Sub-Delegado: Dr. Manuel E. Licea Puig

República Dominicana

Delegado: Dra. Janet Vélez
 Sub-Delegado: Dra. Juana Reynoso

Puerto Rico

Delegado: Dra. Myriam Allende

Venezuela

Delegado: Dra. Omidres Pérez de Carvelli
 Sub-Delegado: Dra. Imperia Brajkovich

Colombia

Delegado: Dra. Eleonora Vizcaíno
 Sub-Delegada: Dra. Luisa F. Bohórquez

Ecuador

Delegado: Dr. Edgar Venegas
 Sub-Delegado: Dr. Franklin Ortiz Freyre

Perú

Delegado: Dra. Rosa Esperanza Lisson
 Sub-Delegado: Dr. Juan Godoy Junchaya

Bolivia

Delegado: Dr. Javier Córdova
 Sub-Delegado: Dra. Elizabeth Duarte

Brasil

Delegado: Dra. Geisa Campos de Macedo
 Sub-Delegado: Dr. Antonio Carlos Lerario

Paraguay

Delegado: Dra. Elizabeth Monges
 Sub-Delegado: Dr. Elvio Bueno

Chile

Delegado Dra. Verónica Mujica
 Sub-Delegada: Roxana Gayoso

Argentina

Delegado: Dr. Jorge Alvariñas
 Sub-Delegado: Dr. Guillermo Dieuzeide

Uruguay

Delegado: Dra. Silvia García Barrera
 Sub-Delegado: Dra. Raquel Traverso

Directores Editores

Dr. Yulino Castillo Núñez (República Dominicana)
Dr. Carlos Aguilar Salinas (México)

Gerente

Dr. Carlos O. Mendivil (Colombia)

Comité editorial

Dr. John Duperly (Colombia)
Dr. Daniel Villanueva Torregroza (Colombia)
Prof. Dr. Samuel Córdova Roca (Bolivia)
Dr. Alfredo Reza (México)
Dra. Hermelinda Cordeiro Pedroza (Brasil)
Dr. Eduardo Cabrera-Rode (Cuba)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

Directores Asociados Internacionales

Dr. Francisco Javier Ampudia (España)
Dr. Jorge Calles (Estados Unidos)
Dr. Jaime Davidson (Estados Unidos)
Dr. Arturo Rolla (Estados Unidos)
Dr. Guillermo Umpiérrez (Estados Unidos)
Dr. Kenneth Cusi (Estados Unidos)

Diseño y diagramación: Camilo Ramírez

Revisores

Dra. Ruth Báez (República Dominicana)
Dra. Alicia Troncoso (República Dominicana)
Dra. Omidres Pérez (Venezuela)
Dra. Gabriela Vargas (Perú)
Dr. Luis Zapata Rincón (Perú)
Dr. Gustavo Márquez Salom (Colombia)
Dr. Alfredo Nasiff Hadad (Cuba)
Dr. Emilio Buchaca Faxas (Cuba)
Dr. Rafael Violante (México)
Dr. Jorge V. Yamamoto Cuevas (México)
Dr. Sergio Zúñiga-Guajardo (México)
Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)
Dr. Gerardo Javiel (Uruguay)
Dr. Armando Pérez (Venezuela)
Dra. Ethel Codner (Chile)
Dra. María del Pilar Serra (Uruguay)
Dra. Isabel Eliana Cárdenas (Bolivia)
Dr. Jorge Tadeo Jimenez Gonzalez (Paraguay)
Dra. Concepción Mafalda Palacios Lugo (Paraguay)
Dr. Alfredo Reza (México)
Dr. Carlos Tobilla (México)
Dr. Nidya Pabón (Colombia)
Dr. Carlos Builes (Colombia)
Dra. Raquel Traverso (Uruguay)

Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia **Edición 2013**

Coordinador:

Dr. Pablo Aschner

Dra. Carmen Gloria Aylwin Chile
Médico especializado en Medicina Interna y Diabetes

Metodólogos:

Dr. Pablo Aschner

*Médico especialista en Medicina Interna, Endocrinología y
Epidemiología Clínica*

Dr. Mauricio Barahona Costa Rica
Médico especializado en Metabolismo y Nutrición

Dra. Luisa Fernanda Bohórquez Colombia
Médica, Bacterióloga, MSc, especializada en Diabetes

Dr. Carlos O. Mendivil

*Médico con entrenamiento en Diabetes, Especialista en Estadística,
PhD en Bioquímica Nutricional y Metabolismo*

Dr. Carlos Brahim Estrada Nicaragua
Médico especializado en Medicina Familiar y Diabetes

Dr. Juan Bernardo Pinzón

*Médico especialista en Medicina Interna, Endocrinología y
Epidemiología Clínica*

Dr. Elvio Bueno Paraguay
Médico especializado en Endocrinología

Dr. John E. Feliciano

*Médico, MSc en epidemiología, Especialista en Estadística,
Posgrado en Diabetología*

Dra. Ana Lía Cagide Argentina
Médica especializada en Endocrinología, Diabetes y Admón. de Servicios de Salud

Dr. Eduardo Cabrera Cuba
Doctor en Ciencias Biológicas

Comité de Consenso en orden alfabético:

Dr. Carlos Aguilar Salinas México
Médico especializado en Medicina Interna y Endocrinología

Dr. Nestor Cáceres El Salvador
Médico especializado en Medicina Interna y Endocrinología

Dra. María Loreto Aguirre Chile
Médica especializada en Diabetes

Dra. Isabel Eliana Cárdenas Bolivia
Médica especializada en Medicina Interna

Dra. Onix Arita Meltzer Honduras
Médica especializada en Medicina Interna y Endocrinología

Dr. Yulino Castillo República Dominicana
Médico especializado en Medicina Interna, Endocrinología y Nutrición

Dr. Antonio Chacra Brasil
Médico especializado en Medicina Interna y Endocrinología

Dr. Manuel Cigarruista Panamá
Médico especializado en Medicina Interna y Endocrinología

Dr. Guillermo Dieuzeide Argentina
Médico especializado en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Dr. Félix Escaño Rep Dominicana
Médico especializado en Endocrinología y Diabetes

Dra. Elizabeth Gruber De Bustos Venezuela
Médica especializada en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

Dr. Manuel Licea Cuba
Médico especializado en Endocrinología

Dra. Verónica Mujica Chile
Médica especializada en Diabetes

Dr. Julio Palencia Guatemala
Médico especializado en Medicina IFamiliar y Diabetes

Dr. Armando Pérez Monteverde Venezuela
Médico especializado en Medicina Interna y Endocrinología

Dr. Álvaro Rico Colombia
Médico especializado en Medicina Interna y Endocrinología, PhD

Dr. Juan Rosas Guzmán México
Médico especializado en Medicina Interna y Endocrinología

Dr. Segundo Seclén Perú
Médico especializado en Medicina Interna y Endocrinología

Dr. Pablo Segarra Ecuador
Médico especializado en Endocrinología

Dr. Iván Darío Sierra Ariza Colombia
Médico especializado en Nutrición y Diabetes

Dra. Raquel Traverso Uruguay
Médica especializada en Medicina Interna y Diabetes

Dra. Alicia Troncoso Rep Dominicana
Médica especializada en Medicina Interna y Endocrinología

Dr. Rafael Violante México
Médico especializado en Medicina Interna y Endocrinología

Dra. Eleonora Vizcaíno Colombia
Médica especializada en Medicina Interna

Representante de los pacientes

Alvaro Rodrigo Zea

Representante de la Organización Panamericana de la Salud

Dr. Alberto Barceló.

Director del área de enfermedades crónicas no transmisibles

Representantes de los educadores a pacientes

ND Patricia Barrera

Nutricionista y Educadora en Diabetes

Lic. Clara Eugenia Pérez

Bacterióloga con entrenamiento en Diabetes, MSc

Asesor en economía de la salud

Dr. Ramón Abel Castaño

Economista, PhD

Profesionales de la salud que sirvieron como revisores

Dra. Helen Barreto Quintana, Cuba

Médica especializada en Medicina Familiar

Dra. Nayibe Constanza Jorge, Colombia

Médica especializada en Medicina Familiar

Dra. Lyda Barragán Higuera, Colombia

Médica de atención primaria

Lic. Liliana Carvajal

Psicóloga y educadora en Diabetes, Colombia

Agradecimientos

Este proyecto fue posible gracias al apoyo de las compañías mencionadas a continuación, quienes acordaron mantenerse totalmente al margen del proceso de elaboración de las guías, con la única excepción de aportar literatura científica durante la etapa de búsqueda de evidencia.

Becton-Dickinson, Boehringer Ingelheim/Lilly, Bristol Myers Squibb/AstraZeneca, Instituto de Bebidas Saludables y Bienestar, Merck-Serono, Novartis, Novo Nordisk, Roche Diabetes, Sanofi Diabetes.



Tabla de Contenido

Capítulo 1	17
<i>Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica</i>	
Capítulo 2	24
<i>Clasificación de la diabetes mellitus</i>	
Capítulo 3	28
<i>Definición y diagnóstico de la diabetes</i>	
Capítulo 4	34
<i>Prevención de diabetes tipo 2</i>	
Capítulo 5	39
<i>Control clínico y metabólico de la diabetes tipo 2</i>	
Capítulo 6	50
<i>Educación del paciente con diabetes tipo 2</i>	
Capítulo 7	52
<i>Tratamiento no farmacológico de la diabetes tipo 2</i>	
Capítulo 8	64
<i>Manejo quirúrgico de la diabetes tipo 2</i>	

Capítulo 9	70
<i>Manejo farmacológico de la diabetes tipo 2</i>	
Capítulo 10	89
<i>Manejo intrahospitalario de la diabetes tipo 2</i>	
Capítulo 11	107
<i>La hipertensión arterial en el paciente con diabetes tipo 2</i>	
Capítulo 12	114
<i>Manejo de las dislipidemias en pacientes con diabetes tipo 2</i>	
Capítulo 13	118
<i>Manejo de las complicaciones renales de la diabetes tipo 2</i>	
Capítulo 14	123
<i>Enfermedad coronaria en el paciente con diabetes tipo 2</i>	
Anexos	128



INTRODUCCIÓN

Apreciados colegas:

Estamos entregando esta nueva actualización de las Guías de ALAD para el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, que viene a ser la segunda después de que se publicaran por primera vez en el año 2000 y se actualizaran en el año 2006. Desde entonces se han desarrollado nuevos medicamentos antidiabéticos y tenemos nueva evidencia del más alto nivel sobre los pros y contras del control estricto de la diabetes y de la forma como se debe implementar. De hecho, varias sociedades científicas como la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) han propuesto algoritmos para manejar este problema que vienen enfatizando la individualización del tratamiento con el objeto de establecer diferentes metas de control y formular diferentes medicamentos con base en características del paciente y su estado de salud como la edad, la duración de la enfermedad, las comorbilidades, etcétera.

Creemos que en algunos casos esta aproximación le complica las cosas al médico de atención primaria, que en el corto tiempo que dispone para la consulta tiene que hacer un análisis de todos estos factores y tomar decisiones, lo cual puede ocasionar demoras en el alcance del control necesario para evitar complicaciones micro y macrovasculares. Con relación a las complicaciones microvasculares, es evidente que cuanto más cerca del valor normal esté la hemoglobina glicosilada A1c el riesgo de desarrollarlas es menor, sin embargo con relación a las complicaciones macrovasculares ésto no es tan claro; y la evidencia parece indicar que la forma como se consigue la meta es tan importante como la meta misma, o tal vez aún más importante.

Una de las evidencias más sólidas en este sentido proviene del estudio Steno-2, que demostró el beneficio del manejo temprano y multifactorial de las personas con diabetes tipo 2; dirigido a alcanzar metas de control de la glucemia, los lípidos plasmáticos, la presión arterial, el peso, la composición de la dieta, los niveles de actividad física y la abolición del hábito de fumar. Esta evidencia fue fundamental para actualizar las guías en el 2006, y el seguimiento de estos pacientes nos ha confirmado que el beneficio de este manejo se mantiene e inclusive se magnifica a lo largo del tiempo. De hecho, el resultado de este seguimiento, al igual que el del

seguimiento de los pacientes del UKPDS y del DCCT, han sugerido que se genera una memoria metabólica que va más allá del período experimental de los estudios. Actualmente creemos que es una “mala” memoria donde el pobre control de glucemia induce cambios epigenéticos hasta cierto punto irreversibles que conducen a un mayor riesgo de complicaciones vasculares. Este concepto nos lleva no solamente a buscar un control óptimo sino a hacerlo con un sentido de urgencia. Es decir: comenzar temprano y comenzar bien.

Lo expuesto anteriormente le genera al médico de atención primaria un dilema, puesto que debe actuar rápido pero a la vez debe individualizar el tratamiento y guiarse en cierta medida por ensayo y error, como están proponiendo últimamente los expertos. Nosotros en el seno de ALAD nos hemos puesto a la tarea de revisar la evidencia y estudiar la posibilidad de proponer un algoritmo que sea sencillo y aplicable a la gran mayoría de los pacientes que son atendidos a nivel de atención primaria. Hemos llegado a la conclusión de que esto si es posible, y que solamente aquellos pacientes que no alcanzan la meta inicial de HbA1c y que podemos llamar “duros de bajar”, al igual que aquellos que pierden el control metabólico al cabo del tiempo, son quienes requieren un replanteamiento de las metas de control y una individualización del tratamiento a seguir; para lo cual conviene remitir al paciente al especialista Endocrinólogo/Diabetólogo.

Aunque éste es el eje de la nueva versión de nuestras guías, también hemos actualizado otros capítulos con la misma metodología de medicina basada en evidencia como el de educación, el de cambios de estilo de vida y los de manejo de las complicaciones. Adicionalmente, hemos introducido recomendaciones basadas en evidencia muy reciente como en el caso de la prevención de la diabetes tipo 2 y el uso de la hemoglobina glucosilada A1c para el diagnóstico.

Esperamos con ello ofrecer al equipo de atención primaria una propuesta viable que le garantice hasta donde sea posible el control de la mayoría de los pacientes a su cuidado, y que le permita identificar aquellos pacientes que requieren un manejo más especializado, cuyos detalles escapan al del ámbito de estas guías.

Queremos resaltar que el objetivo de las presentes guías es brindar a todo el equipo de atención primaria de la Diabetes tipo 2, recomendaciones basadas en evidencia, claras, actualizadas y aplicables en nuestro entorno; sobre el manejo clínico de la enfermedad. Esta guía se enfoca al manejo de la diabetes tipo 2, y no fue concebida para contemplar otros tipos de diabetes.

Las guías continuarán con un plan de actualización periódica cada 6 años, a menos que aparezca evidencia de primer nivel que haga mandatoria su actualización antes de ese momento.

Muy cordialmente:

*Pablo Aschner MD, MSc
Coordinador de las Guías ALAD con Medicina Basada en Evidencia
Edición 2013*



PREFACIO

Las Guías ALAD 2013 y la metodología AGREE

En todo el mundo existe preocupación por lo que se percibe como una gran variabilidad en la calidad de las guías de práctica clínica. Este es un asunto de primera relevancia, toda vez que las guías de práctica clínica son empleadas por profesionales, instituciones y gobiernos para orientar el tratamiento clínico, asignar recursos e incluso formular políticas públicas en salud. Sólo unas guías de alta calidad pueden traer beneficios trascendentes a la salud de los pacientes.

Buscando contribuir al mejoramiento de la calidad de las guías de práctica clínica, en el año 2003 se integró un grupo conformado por desarrolladores de guías de práctica clínica de varios países, llamado la colaboración AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). El objetivo de esta colaboración era generar un concepto unificado de lo que es la calidad de las guías de práctica clínica, una serie de recomendaciones metodológicas sobre cómo desarrollar guías, y una herramienta o lista de chequeo que se pudiera emplear para valorar la calidad de cualquier guía.

El primer resultado producido por la colaboración fue la herramienta AGREE, que consta de 23 ítems agrupados en 6 dominios diferentes, y que responde a la necesidad antes mencionada. La calidad de una guía se definió como: “El grado de certeza en que los potenciales sesgos en el desarrollo de la guía han sido tenidos en cuenta, que las recomendaciones son interna y externamente válidas, y que son aplicables en la práctica”. El instrumento AGREE busca brindar una evaluación interal de este concepto de calidad. Posteriormente en el año 2010 se generó una segunda versión de la herramienta AGREE (AGREE II), que incorporó pequeños cambios, especialmente en referencia al reconocimiento de las fortalezas y limitaciones de la evidencia que sirvió como insumo para las guías.

A continuación haremos una breve mención de cómo en el proceso de desarrollo de las Guías ALAD con Medicina Basada en Evidencia, Edición 2013, se buscó responder a los estándares propuestos por AGREE II:

Dominio 1. Alcance y propósito

1. Los objetivos globales de la guía han sido descritos específicamente

Los objetivos globales de la guía se describen en la introducción.

2. Las preguntas de salud cubiertas por la guía son descritas específicamente

La guía está estructurada con la secuencia: Pregunta clínica relevante – Respuestas (Recomendaciones) basadas en evidencia y su calificación – Justificación de las recomendaciones. Para escoger las preguntas base se inició con las preguntas existentes en las guías 2006, y se realizó una encuesta solicitando preguntas relevantes entre delegados, subdelegados y miembros en los 19 países representados en ALAD.

3. La población a la cual aplica la guía es descrita específicamente.

En la introducción, y a lo largo del texto, se enfatiza que la guía está dirigida a pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Dominio 2. Participación de los actores interesados (“stakeholders”).

4. El desarrollo de las guías incluyó personas de todas las profesiones relevantes.

En el análisis de la evidencia y el desarrollo de las guías participaron médicos generales, médicos familiares, internistas, endocrinólogos, nutricionistas, expertos en medicina del deporte, educadores en diabetes, epidemiólogos y expertos en economía de la salud.

5. Se han perseguido los puntos de vista y preferencias de la población objetivo.

En la elaboración de todas las recomendaciones se consideraron aspectos concernientes a calidad de vida, comodidad y preferencia por el paciente.

6. Los usuarios objetivo de la guía están claramente definidos.

En la introducción, y a lo largo del texto, se enfatiza que la guía está dirigida primordialmente al equipo de atención primaria a cargo del cuidado habitual del paciente con diabetes tipo 2.

7. La guía ha sido sometida a una prueba piloto con usuarios finales.

Previo a su publicación, la guía fue leída y criticada exhaustivamente por 2 médicos de familia y un médico general, absolutamente independientes del grupo que desarrolló las guías. Sus comentarios y observaciones ayudaron a conformar una guía más útil y mejor enfocada a las necesidades de sus usuarios.

Dominio 3. Rigor en el desarrollo

8. Se emplearon métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.

Una vez se contó con el listado de las preguntas a responder en la guía, 4 metodólogos se distribuyeron la búsqueda de la evidencia relevante para cada pregunta. La evidencia debía haber sido publicada entre los años 2006 y 2013, debía haber sido

publicada en una revista revisada por pares, y se buscó en las principales bases de datos biomédicas (Medline, Scopus, Lilacs). Se identificaron mas de 300 referencias relevantes.

9. Los criterios para seleccionar la evidencia se describieron claramente.

Se dio prelación a ensayos clínicos controlados o metaanálisis o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados. Se incluyeron también estudios observacionales prospectivos de buen diseño metodológico y ocasionalmente estudios de casos y controles en preguntas en las que la evidencia era muy escasa. Si no existía evidencia de mayor nivel, y si la naturaleza de la pregunta lo ameritaba, se tenía en cuenta información de estudios de farmacovigilancia o estudios transversales.

10. Los métodos para formular las recomendaciones se describen claramente.

Después de la recolección y clasificación de la evidencia por parte de los metodólogos, se realizó una reunión de consenso en Septiembre de 2012 en Paipa, Colombia, en la cual los representantes de los países representados en ALAD (1 representante por país), trabajaron distribuidos en cuatro grupos. Cada grupo era coordinado por un metodólogo (y analizaba la evidencia que ese metodólogo recogió), discutía la evidencia seleccionada y formulaba las recomendaciones para cada pregunta. Al final de cada jornada las recomendaciones hechas por los cuatro grupos eran presentadas y discutidas en una sesión plenaria. En esta reunión participaron también representantes de los diferentes actores interesados (“stakeholders”).

11. Los beneficios, efectos adversos, y riesgos para la salud han sido considerados al formular las recomendaciones.

Cuando aplica, todas las recomendaciones incorporan aspectos referentes a seguridad, efectos adversos y potenciales riesgos para la salud.

12. Hay una relación explícita entre cada recomendación y la evidencia que la sustenta.

Para poner ésto de manifiesto, después de cada grupo de recomendaciones dirigidas a una pregunta, hay un segmento llamado “Justificación”, en el que se brinda el sustrato de evidencia para las recomendaciones realizadas.

13. La guía ha sido revisada externamente por expertos antes de su publicación.

Varios expertos, entre ellos el Past-Presidente de ALAD (Dr. Juan Rosas Guzmán), el Presidente de la Federación Diabetológica Colombiana (Dr. Alvaro Rico), y la Coordinadora del área Sur de ALAD (Dra. Maria Loreto Aguirre), revisaron e hicieron sugerencias, comentarios y correcciones al texto de las guías.

14. Se provee un procedimiento para actualizar las guías.

Tal como se especifica en la introducción, la idea es continuar actualizando las guías cada 6 años (la próxima actualización sería elaborada en 2018-2019 y publicada en

2019), a menos que evidencia de primer nivel haga inminente la publicación de una nueva edición de las guías antes de ese momento.

Dominio 4. Claridad de la presentación.

15. Las recomendaciones son específicas y sin lugar a ambigüedades.

Las recomendaciones están redactadas de manera breve, puntual e inequívoca.

16. Las diferentes opciones de manejo del problema de salud se presentan claramente.

Para las múltiples opciones terapéuticas disponibles, que comprenden desde los cambios en el estilo de vida hasta la cirugía, pasando por todas las intervenciones farmacológicas, se ha realizado un análisis justo y basado en evidencia de sus potenciales riesgos y beneficios.

17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.

Las recomendaciones particularmente claves se han ubicado en un esquema de colores que las resalte.

Recomendación del consenso

Recomendación AA

Recomendación A

Recomendación B

Recomendación C

Precaución

Contraindicación

Dominio 5. Aplicabilidad

18. La guía describe facilitadores y obstáculos para su aplicación.

En varias recomendaciones que pueden encontrarse con barreras significativas, se brindan recomendaciones de consenso fundamentadas en la experiencia de los participantes, que pueden ayudar a implementar el uso de las guías en la práctica real.

19. La guía provee consejos o herramientas sobre cómo ponerlas en práctica.

Algunas recomendaciones persiguen tocar aspectos de implementación, costos, aceptabilidad, mas allá de la solidez científica que puede acompañar una determinada conducta.

20. Se han tenido en cuenta las potenciales implicaciones sobre recursos de aplicar las recomendaciones.

Dada nuestra realidad de recursos existentes pero limitados en la mayor parte de latinoamérica, todas las intervenciones mencionadas han sido consideradas en el contexto de sus costos para el paciente, el sistema de salud y/o la sociedad.

21. La guía presenta criterios de monitoreo y o auditoría.

En esta edición de las guías no se han incorporado herramientas de monitoreo o auditoría orientadas a los servicios o los sistemas de salud. A medida que la penetración y utilización de guías de práctica clínica se masifique en Latinoamérica, futuras ediciones incorporarán este elemento.

Dominio 6. Independencia editorial.

22. Las opiniones de los financiadores no han influenciado el contenido de la guía.

Desde la primera reunión que se realizó con los gerentes de producto de las compañías potencialmente patrocinadoras en Octubre de 2011, se dejó absolutamente claro que el apoyo económico al desarrollo de las guías no brindaba ningún tipo de injerencia sobre el contenido de las mismas. La participación de los patrocinadores se reconoce al inicio en igualdad de condiciones y en orden alfabético.

23. Los conflictos de interés de los participantes en las guías han sido identificados y abordados.

Todos los participantes en las guías han manifestado la existencia o no de conflictos de interés. Las recomendaciones basadas en esa evidencia has sido discutidas y consensuadas de manera abierta, primero en grupos de 9 participantes y después en una sesión plenaria con todos los participantes; buscando evitar potenciales influencias indebidas derivadas de conflictos de interés.

Al intentar acogernos a la metodología AGREE II, hemos querido brindar a los equipos de salud en Latinoamérica, una herramienta de calidad, útil y sólida que facilite el tratamiento de los pacientes con diabetes, nuestra razón de ser.

Carlos O. Mendivil, MD, PhD

Capítulo 1

Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica

Dr. Carlos 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 577 millones de habitantes. La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) estimó en el 2011 que la prevalencia ajustada de diabetes en la región era de 9.2% entre los adultos de 20 a 79 años, sólo Norteamérica (10.5%) y el Sur de Asia (10.9%) tenían tasas mayores (1.1). De los 371 millones de adultos que viven con diabetes, 26 millones (7%) residen en nuestra región. El crecimiento en el número de casos esperado para el año 2030 es mayor en nuestros países que lo pronosticado para otras áreas, se espera para entonces 39.9 millones de casos. 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 45% 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%) (1.2).

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 2011 fue 103,300 en los hombres y 123,900 en las mujeres. 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. El costo anual por paciente en los países latinoamericanos es mostrado también en la Tabla 1.1.

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 co-morbilidades están presentes desde los primeros años de vida. La

Tabla 1.1. Prevalencia de diabetes tipo 2 en Latinoamérica.

OMS: Organización Mundial de la Salud. USD: dólares de Estados Unidos.

País	Número de casos (20-79 años)	Prevalencia de acuerdo a la OMS (%)	Muertes por diabetes/año (20-79 años)	Gasto anual debido a la diabetes por persona (USD)	Número de personas con diabetes no diagnosticada	Incremento en el número de casos por año
Argentina	1,570,200	5.57	15,416	966.44	722,290	29,000
Bolivia	325,220	6.89	4,732	124.63	149,600	
Brasil	13,357,790	10.52	129,226	1,031.44	6,164,590	377,000
Chile	1,442,610	12.78	10,459	992.13	755,600	28,000
Colombia	2,067,870	7.26	14,602	482.72	951,220	95,000
Costa Rica	259,350	8.81	1,659	937.20	119,300	
Cuba	872,950	8.58	7,560	823.71	401,560	19,000
Ecuador	563,840	6.89	5,492	335.41	259,360	19,000
El Salvador	312,430	9.88	3,233	333.58	143,72	
Guyana Francesa	12,610	9.60	-	-	5,800	
Guatemala	589,140	9.93	7,202	311.52	271,010	27,000
Honduras	239,590	7.16	2,338	209.40	110,210	
México	7,400,000	14.4	80,000	815.53	3,452,410	323,000
Nicaragua	309,320	11.58	3,001	172.21	142,290	
Panamá	184,580	8.59	1,399	732.45	84,910	
Paraguay	222,220	6.81	2,174	283.14	102,220	
Perú	1,108,610	6.81	8,150	307.31	509,960	
Puerto Rico	391,870	12.98	-	-	108,590	
República Dominicana	405,580	7.36	5,183	419.28	186,570	
Uruguay	157,330	6.02	1,122	922.68	72,370	
Venezuela	1,764,900	10.39	13,380	914.01	811,850	61,000

Referencias:

- 1.1.1 Whiting D. Guariguata L. Weil C et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Research and Clinical Practice 2011; 94:311-321. International Diabetes Federation Atlas. 2012.*
- 1.1.2 Villalpando S. Shamah-Levy T. Rojas R et al. *Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993-2006. Salud Pública Méx 2010; 52 (supl1). S72-S79*

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 Sur (1.3) 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, Uruguay (1.4). 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 socio demográficas, 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 ó 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 co-morbilidades 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 Latinoamérica (1.5), 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 Colombia (1.6) 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 México (1.5). 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 Es-

tados Unidos determinan cambios mayores de conducta que incrementan el riesgo de tener diabetes y otras enfermedades crónicas. En 2012, 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, la enfermedad se expresa a una edad menor y con índices de masa corporal más bajos comparado con los caucásicos. Algunas co-morbilidades (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 afro-americana 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 podían tratarse a fin de reducir su riesgo cardiovascular. La dislipidemia es una de las co-morbilidades más comunes en la diabetes tipo 2. El valor promedio de triglicéridos y colesterol noHDL 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% (95%IC 72.5-76.9%) de los casos de DM2 previamente diagnosticados (1.7).

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 2006 (1.8). 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 socio-económica 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 privados (1.9). 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 diabetes es un problema de salud pública

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

Referencias

- 1.1. Whiting D, Guariguata L, Weil C et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94:311-321.
- 1.2. *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2012. Disponible en www.idf.org.*
- 1.3. *World Bank. How to protect and promote the nutrition of mothers and children: Country benchmarking in Latin America and the Caribbean. 2013. Disponible en www.worldbank.org.*
- 1.4. Webber L, Kilpi F, Marsh T et al. *High rates of obesity and non-communicable diseases predicted across Latin America. PLoS One* 2012;7(8):e39589.
- 1.5. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda F, Viramontes-Horner D et al. *The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. Public Health Nutr* 2011 Oct;14(10):1702-13.
- 1.6. Aschner P. *Epidemiología de la diabetes en Colombia. Av Diabetol* 2010;26:95-100
- 1.7. Aguilar Salinas CA, Gómez Díaz RA, Gomez Perez FJ. *Diabetes en Mexico: Principales retos y posibles soluciones. Rev ALAD* 2011;19:146-161.
- 1.8. 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.
- 1.9. Lopez-Stewart G, Tambascia M, Rosas-Guzmán J et al. *Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in nine countries of Latin America. Rev Panam Salud Publica* 2007;22:12-20.

Revista de la
ALAD
Asociación Latinoamericana de Diabetes

Capítulo 2

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 en forma transitoria 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), antitirosina 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. Desde el punto de vista fisiopatológico, la DM2 se puede subdividir en:

- A. Predominantemente insulinoresistente con deficiencia relativa de insulina
- B. Predominantemente con un defecto secretor de la insulina con o sin resistencia a la insulina

Tabla 2.1. Otros tipos específicos de DM.

Defectos genéticos de la función de la célula beta	Defectos del cromosoma 20, HNF-4alfa (antes MODY 1), del cromosoma 7, glucoquinasa (antes MODY 2), del cromosoma 12, HNF-1alfa (antes MODY 3), 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, pancreatomectomía, neoplasia del páncreas, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa y otros.
Endocrinopatías	Acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostinoma, aldosteronoma y otros.
Inducida por drogas o químicos	Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas beta-adrenérgicos, tiazidas, fenitoína, alfa-interferón 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.

El tercer grupo lo conforma un número considerable de patologías específicas que se enumeran en la Tabla 2.1.

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.

Etapas de la DM

La DM se entiende como un proceso de etiologías variadas que comparten manifestaciones clínicas comunes. La posibilidad de identificar la etapa en la que se encuentra la persona con DM facilita las estrategias de manejo.

Estas etapas son:

A. Normoglucesmia. Cuando los niveles de glucemia son normales pero los procesos fisiopatológicos que conducen a DM ya han comenzado e inclusive pueden ser reconocidos en algunos casos. Incluye aquellas personas con alteración potencial o previa de la tolerancia a la glucosa.

B. Hiperglucesmia. Cuando los niveles de glucemia superan el límite normal. Esta etapa se subdivide en:

- a. Regulación alterada de la glucosa (incluye la glucemia de ayuno alterada y la intolerancia a la glucosa)
- b. Diabetes mellitus, que a su vez se subdivide en:
 - i. DM no insulino-requiriente
 - ii. DM insulino-requiriente para lograr control metabólico
 - iii. DM insulino-requiriente para sobrevivir (verdadera DM insulino-dependiente)

Una vez identificada la etapa (Figura 2.1), la persona puede o no progresar a la siguiente o aun retroceder a la anterior.

Figura 2.1. Clasificación de la diabetes mellitus con base en tipos y etapas.

	Etapas				
	Normoglucemia	Hiperglucemia			
Tipo de diabetes	Regulación normal de la glucosa	Glucemia de ayuno alterada (GAA) ó intolerancia a la glucosa (IGA)	No insulino-requiriente	Insulino-requiriente para control	Insulino-requiriente para sobrevivir
Tipo 1	←				→
Tipo 2	←			→	
Otros tipos	←			→	
Gestacional	←			→	

la DM2 y la DMG en la etapa de normoglucemia. La detección de DM1 en esta etapa se basa en la combinación de análisis genéticos e inmunológicos que todavía se restringen al nivel de investigación clínica. Las etapas que le siguen se refieren al estado de hiperglucemia que se define con base en los criterios diagnósticos de DM (ver capítulo 4). La distinción del paciente no insulino-requiriente, insulino-requiriente para control e insulino-requiriente para sobrevivir se basa en la apreciación clínica, aunque existen algunos indicadores de falla de la célula beta como la falta de respuesta del péptido de conexión (péptido C) a diferentes estímulos.

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 sulfonilúrea 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.

Capítulo 3

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:

1. 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.
2. 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.
3. 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).
4. 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 sólo 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 (PTOG)?

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.
- Es preferible que el paciente no tenga una infección u otra enfermedad intercurrente. De lo contrario, esto debe quedar consignado en el informe de la prueba.
- 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.
- La PTOG no se debe practicar en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que estén recibiendo inhibidores de proteasas, por el alto número de resultados de glucemia falsamente elevados.

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 la tamización 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, dependiendo del número y la magnitud de los factores. Se recomienda utilizar en éstos casos una escala de riesgo de diabetes validada, como el Fin-dRisc. 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 de todos modos medir la glucemia de ayuno al menos una vez cada 1 a 5 años, dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo para diabetes.

Recomendación de consenso.

3.4.4 Si a una persona se le ha detectado previamente una glucemia normal en ayuno (100-125 mg/dL), o una 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.

3.3.5 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 (ver diagnóstico de diabetes).

Recomendación de consenso.

Factores de riesgo

- 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.
- Acantosis nigricans.

Justificación:

En forma general se puede afirmar que hasta un 50% de las personas con diabetes no han sido identificadas como tales y la realización de tamización oportunista es conveniente dada la alta prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en nuestra región. La tamización para Diabetes en la población general resultó, en un estudio de cohorte de seguimiento a 12 años, en la identificación de casos 3.3 años más temprano; no obstante ello no impactó desenlaces duros en salud y reafirma la no evidencia para tamización a nivel poblacional (3.1). A pesar de ello, es importante resaltar que en nuestra región el porcentaje de subdiagnóstico puede ser mayor que en el país en que se realizó el estudio (Reino Unido), y aún no contamos con evidencia para saber si la tamización poblacional podría impactar desenlaces duros en Latinoamérica.

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 respectivamente (3.2). 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 DM2 (3.3). 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 contraceptivos de progesterona (3.4). También en mujeres hispanoamericanas, la mezcla amerindia (determinada genéticamente) se asocia al riesgo de DM2 y la detección genética de ancestros europeos disminuye el riesgo de DM2 en Colombia y México, pero ésta protección es atenuada o anulada al ajustar por estrato socioeconómico (3.5, 3.6). 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) (3.7).

La utilización de escalas de riesgo (3.8) y puntajes de riesgo (3.9), 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. Su validación como ya se acotó 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.

Referencias

- 3.1 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.
- 3.2 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.
- 3.3 Coronado-Malagón M, Gómez-Vargas JI, Espinoza-Peralta D. Progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 en mexicanos. Evaluación en una cohorte. *Gac Méd Méx* 2009;145:269-72.
- 3.4 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.
- 3.5 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.
- 3.6 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.
- 3.7 Velasco Mondragon HE, Charlton RW, Peart T et al. Diabetes risk assessment in Mexicans and Mexican Americans. *Diabetes Care* 2010;33:2260–2265.
- 3.8 Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725–731.
- 3.9 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.

Capítulo 4

Prevención de diabetes tipo 2

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 establecida (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 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 nivel 1 (4.1 – 4.4), 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 mul-

tidisciplinaria 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) aisladamente (4.5). 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 resultados (4.6).

Se ha confirmado que diferentes estrategias pueden obtener disminución de desenlaces duros habitualmente vinculados al riesgo de desarrollar diabetes, y podrían ser útiles para su prevención a largo plazo. La educación individualizada o grupal se ha vinculado a mejoría del patrón alimentario, y a mayor lectura de las etiquetas de los alimentos; la reducción en el consumo de azúcares, a aumento en la secreción de insulina y otros subrogados bioquímicos; intervenciones relacionadas con aumento de la actividad física y disminución de obesidad (4.7 – 4.12).

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 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 y glucemia de ayuno alterada 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. Ello es particularmente cierto en mujeres con antecedente de diabetes mellitus gestacional.

Recomendación B.

Justificación:

La persistencia de prediabetes está asociada a una mala función de célula beta, menor secreción de insulina y mayor grasa visceral (4.13), 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, tiazolidionas, orlistat, inhibidores de alfa glucosidasas intestinales e insulina glargina. 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 metanálisis 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 (4.5, 4.6). Aun cuando son las terapias para obesidad las que parecen tener un efecto mayor, las tiazolidionas 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 tolerada (4.6).

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 (4.14, 4.15). Acarbosa en una dosis de 100mg 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) (4.16). El efecto de acarbose 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 45mg al día, disminuyó el riesgo de progresión a DM2 en un 72% (particularmente más evidente en pacientes con IHC y GAA simultáneamente) (4.17). En otros estudios con tiazolidindionas, 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 orlistat 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 IHC (4.18). 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 6.9 (4.19).

En un subanálisis del DPP, la terapia con metformina fué capaz de reducir en un 50% la progresión a DM2 en las mujeres que tenían antecedente personal de diabetes mellitus gestacional en un embarazo previo (4.20). 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 normogluemia encontró que esos individuos tienen un menor riesgo de DM2 en el seguimiento a largo plazo (4.21).

Referencias

4.1 Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102–2107.

4.2 Li G, Zhang P, Wang J et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783–89.

4.3 Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle

intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673–79.

4.4 Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677–86.

4.5 Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2007;334:299–307.

4.6 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>.

4.7 Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyövälti E et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care. *Diabetes Care* 2010;33:2146–2151.

4.8 Davis JN, Ventura EE, Alexander KE et al. Feasibility of a home-based versus classroom-based nutrition intervention to reduce obesity and type 2 diabetes in Latino youth. *Int J Pediatr Obes* 2007;2:22–30.

4.9 Davis JN, Ventura EE, Shaibi GQ et al. Reduction in added sugar intake and improvement in insulin. *Metab Syndr Relat Disord* 2007 June;5:183–193.

4.10 Fitzgerald N, Damio G, Segura-Pérez S et al. Nutrition knowledge, food label use, and food intake patterns among Latinas with and without type 2. *J Am Diet Assoc* 2008;108:960–967.

4.11 Ventura E, Davis J, Byrd-Williams C et al. Reduction in risk factors for type 2 diabetes mellitus in response to a low-sugar, high-fiber dietary intervention in overweight Latino adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:320–327.

4.12 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.

4.13 Goran MI, Lane C, Toledo-Corral C et al. Persistence of Pre-Diabetes in Overweight and Obese. *Diabetes* 2008;57:3007–3012.

4.14 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.

4.15 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.

4.16 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.

4.17 DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104–15.

4.18 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.

4.19 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.

4.20 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.

4.21 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.

Capítulo 5

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 ésto no es posible a mediano plazo, la persona obesa debe disminuir al menos un 7% 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 el de sobrepeso a partir de un IMC de 25 Kg/m² (5.1). 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 año (5.2). 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 quirúrgico (5.3). 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 plasmáticos (5.4).

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 cms y 90 cms, 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 TAV (5.5).

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 independiente de excelente poder y diseño metodológico que incluyó pacientes de 62 años de edad en promedio, no encontró ningún beneficio en llevar los niveles de A1c a menos de 6% (los niveles realmente alcanzados fueron 6.4% en el grupo de tratamiento intensivo). De hecho, el estudio ACCORD encontró un incremento en la mortalidad alcanzando esta meta en estos pacientes (5.6). 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 promedio (5.7). En contraste, el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron 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 combinados (5.8).

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 sólo se manifestó 10 años después de finalizado el estudio (5.9). 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 2 (5.10), 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 sólo 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 tuvieron (5.11).

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% (5.12).

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.

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 metanálisis (5.13) 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 metanálisis de

estudios con seguimiento de pacientes entre 6 y 12 meses, el efecto del automonitoreo fue también pequeño (5.14). Para muchos, estos resultados no son convincentes para el uso generalizado del automonitoreo en pacientes con diabetes no usuarios de insulina (5.15). 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% (5.16). 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 UKPDS (5.17).

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 autocontrol (5.18). 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 tratamiento (5.19).

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.

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 ¿Cuáles son las metas de perfil lipídico en el paciente con DM2?

5.5.1 Las personas con DM2 deben alcanzar un nivel de colesterol de LDL (cLDL) <100 mg/dL para pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV), ó <70 mg/dL para pacientes que han tenido ECV.

Recomendación A.

5.5.2 Es deseable mantener un nivel de triglicéridos < 150 mg/dL y un nivel de colesterol de HDL (cHDL) >40 mg/dL.

Recomendación C.

Justificación:

Si bien es cierto que la dislipidemia de la persona con DM2 se caracteriza por hipertrigliceridemia con cHDL bajo y cLDL normal o ligeramente elevado con predominio de partículas de LDL pequeñas y densas, son los niveles de colesterol LDL la principal y primera meta que se debe lograr. La excepción son los pacientes con hipertrigliceridemia severa (triglicéridos >1000 mg/dL) por el riesgo implícito de pancreatitis que hace prioritaria la reducción de los niveles de triglicéridos (TG). Para lograr los niveles meta de los componentes del perfil lipídico se deben realizar los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) y, según el caso; añadir terapia farmacológica si existe la indicación. La coexistencia de CTEV con la terapia farmacológica es necesaria para asegurar el éxito del tratamiento.

Estudios de cohorte y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) vienen demostrando que el riesgo de enfermedad cardiovascular es directamente proporcional al grado de elevación del cLDL y que el impacto del cLDL es aún mayor en personas con diabetes (5.20, 5.21). La relación del riesgo con el nivel de TG ha sido más difícil de establecer, aunque parece ser más evidente en personas con diabetes. Varios ECCA han demostrado que las estatinas son efectivas para reducir la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares (incluyendo los eventos fatales) en pacientes con DM2, cuando se alcanzan concentraciones de cLDL igual o menor a 100 mg/dL (2.6 mmol/L) (5.22 - 5.25). La reducción del cLDL a un nivel aún más bajo que 100 mg/dL (2.6 mmol/L) tiene un beneficio adicional, aunque el número necesario a tratar (NNT) se eleva significativamente (5.26).

5.6 ¿Cuándo y cómo se debe realizar tamización de enfermedad coronaria en una persona con DM2?

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

Recomendación B.

Justificación:

A pesar de que la enfermedad coronaria se detecta generalmente en estados avan-

zados, concediéndole al paciente un pobre pronóstico, existe evidencia que muestra que realizar la tamización de enfermedad coronaria en personas con DM2 asintomáticas, no mejora desenlaces de morbimortalidad cardiovascular respecto al no realizarla (5.27). 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 FRCV (5.28). 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 DM2 (5.29).

5.7 ¿Cuándo y cómo se debe realizar evaluar la retina en una persona con DM2?

5.7.1 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.

5.7.2 Si se dispone de una cámara para fotografía de fondo de ojo no midriática, éste debe ser el método de elección para la tamización 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.

5.7.3 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.

5.7.4 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

retinopatía (5.30) En Colombia la cifra fue del 21% (5.31), similar a lo encontrado recientemente en Escocia (19.3%) donde menos del 2% de los pacientes requirieron remisión al especialista. (5.32). 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. El problema es aún mayor si se recomienda repetir el examen cada año como lo sugiere la Asociación Americana de Diabetes, aunque esta entidad acepta un examen cada 2 a 3 años si hay uno o dos exámenes previos normales (5.33). 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% (5.34). 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).

La tamización anual de retinopatía diabética es muy costo-efectiva comparada con no hacerla, aunque deja de ser costo-efectiva si se compara con la que se hace cada 2 años. La tamización con cámara no-midriática y lectura a distancia es costo-ahorradora al compararla con la visita al retinólogo (5.35).

5.8 ¿Cuándo y cómo se debe evaluar la función renal en una persona con DM2?

5.8.1 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.

5.8.2 Además de calcular la tasa de filtración glomerular, se debe medir anualmente la albuminuria, para fines de identificación y clasificación de la nefropatía diabética.

Recomendación B.

Tasa filtración glomerular (MDRD)=
186 x (creatinina sérica en mg/dL)^{-1.154} x (Edad en años)^{-0.203} x (0.742 si es mujer) x (1.210 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

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 la 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 DM2 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 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 mundialmente (5.36).

Referencias

5.1 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.

5.2 Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS et al. *Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes.* *Diabet Med* 1990;7:228–233.

5.3 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.

5.4 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.

5.5 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.

5.6 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.

5.7 Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.* *N Engl J Med* 2009;360:129-39.

- 5.8 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.
- 5.9 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.
- 5.10 Control Group, Turnbull FM, Abraira C et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
- 5.11 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.
- 5.12 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.
- 5.13 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.
- 5.14 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.
- 5.15 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.
- 5.16 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.
- 5.17 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.
- 5.18 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.
- 5.19 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.
- 5.20 Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
- 5.21 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12.yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
- 5.22 The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
- 5.23 Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009.

5.24 The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349–1357.

5.25 The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349–1357.

5.26 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-1435.

5.27 Young LH, Wackers FJ, Chyun DA et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555.

5.28 Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65–71.

5.29 Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE. Resolution of Asymptomatic Myocardial Ischemia in Patients with Type 2 Diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes DIAD Study. *Diabetes Care* 2007;30:2892-2898.

5.30 UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.

5.31 Florez G, Reyes L, Guerrero J et al. Prevalencia de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes mellitus no-insulinodependiente de reciente diagnóstico. *Rev ALAD* 1995;3:89.

5.32 Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D et al. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland. *Diabetologia* 2012;55:2335–2342.

5.33 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2012. *Diabetes Care* 2012;35 (Suppl 1):S11-61.

5.34 Ahmed J, Ward TP, Bursell S-E et al. The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2006;29:2205–2209.

5.35 Li R, Zhang P, Barker LE et al. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1872–1894.

5.36 KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49 (Suppl. 2):S12–S154.

Capítulo 6

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 ser completo, permitiendo que el paciente conozca su enfermedad y se empodere para auto-controlarse. Educar es más que informar.

Recomendación B.

Justificación:

En la tabla 6.1 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 auto-cuidado, 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.

Justificación:

Existen pocos estudios clínicos que demuestren la efectividad de las intervenciones educativas a largo plazo (ver tabla 6.2). 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.

Capítulo 7

Tratamiento no farmacológico de la diabetes tipo 2

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 7% del peso corporal.

Recomendación B.

Justificación:

El seguimiento a 4 años del estudio Look AHEAD (7.1), 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 valores (7.2). 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) (7.3), 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 meses (7.4). 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 (7.36). 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 cintura (7.5).

Por contraste, en el estudio DEWL (Diabetes Excess Weight Loss) (7.6), 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 éste estudio la diferencia real entre grupos en cuanto a ingesta de proteína como porcentaje del valor calórico diario entre grupos fue de tan sólo 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 2 (7.7).

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 metanálisis 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) (7.8). 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 2 (7.9).

La evidencia para restringir el consumo de grasas saturadas se basa en su capacidad

para elevar el colesterol LDL (7.10), 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 general (7.11), 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. La evidencia más sólida en este sentido proviene del estudio ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), un estudio factorial en el que se evaluó el uso de un análogo basal de insulina con o sin 900 mg diarios de ácidos grasos omega 3 para la prevención de eventos cardiovasculares en más de 12,500 pacientes, todos los cuales tenían diabetes tipo 2 o estados prediabéticos (7.12). Tras un seguimiento de 6.2 años, el uso de suplementos de ácidos grasos omega 3 no se acompañó de reducciones en el riesgo de eventos cardiovasculares o mortalidad por cualquier causa. La terapia con omega 3 solo modificó los triglicéridos plasmáticos (una reducción de 14 mg/dL en promedio). 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/dL (7.13).

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 éste régimen (7.14). En el estudio DEWL antes mencionado (7.15), 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 (IC95% 153 - 806) (7.16).

La Ingesta Diaria Aceptable para los diferentes edulcorantes no calóricos disponibles se resume en la Tabla 7.1 (7.17).

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 60g. 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 (“feeding trials”) 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, nó como Jarabe de Maíz Rico en Fructosa (JMRF – [en inglés HFCS – High Fructose Corn Syrup]) (7.18). Otra revisión sistemática, ésta 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 (7.19). 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).

7.7 ¿Son recomendables los productos dietéticos o “light” en el paciente con diabetes?

7.7.1 Los productos dietéticos o “light” sólo 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 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 general (7.20).

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 meses (7.21). 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 (IC95%: 3.95 a 9.84mmHg) y la PAD en 2.87mmHg (IC95: 1.35 a 4.39mmHg) tanto en pacientes hipertensos como en aquellos sin hipertensión (7.22).

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 anti hipertensivos (7.23) y que la restricción de sal puede mejorar el control de tensión arterial en pacientes con hipertensión resistente (7.24). La recomendación de la guía es cercana a lo sugerido por la OMS (7.24), cuya indicación es que la ingesta de sal sea menor de 5 a 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 ¿Cuál es el impacto de la actividad física en los pacientes con DM2?

7.10.1 Se recomienda la realización de al menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico, con una intensidad moderada (60 a 70% de la FC máxima), en no menos de tres sesiones, y con un intervalo entre sesiones no inferior a 48 horas.

Recomendación A.

7.10.2 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.

7.10.3 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.

7.10.4 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.

7.10.5 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 (“interval training”), reduce el tiempo de hiperglucemia posprandial y el valor pico de la misma (7.25). Las diferencias entre las diferentes modalidades de ejercicio (aeróbico o de resistencia) en cuanto a reducción de A1c son pequeñas (7.26). La práctica combinada de ejercicio aeróbico y de resistencia mejora la capacidad aeróbica, medida como el consumo máximo de oxígeno (7.27). La mejoría alcanzada en la A1c con el ejercicio, es influenciada por el valor inicial de A1c (7.28).

Un estudio de metanálisis y revisión sistemática confirmó que un programa supervisado que involucraba ejercicio aeróbico y de resistencia, mejora el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2 (7.29). 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%) (7.30). 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 ejercicio (7.31). A lo anterior hay que agregar que en pacientes requirientes 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% (7.32). 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 [PCRus], presión arterial, insulinoresistencia y puntajes de riesgo cardiovascular) (7.33 – 7.35).

El sólo consejo de realizar actividad física da resultados positivos en disminución de A1c cuando se combina además con intervención dietaria (7.30).

Referencias

- 7.1 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.
- 7.2 Ryan DH, Espeland MA, Foster GD et al. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control Clin Trials* 2003;24:610-628.
- 7.3 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.
- 7.4 Coppell 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.
- 7.5 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.
- 7.6 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.
- 7.7 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.
- 7.8 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.
- 7.9 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.
- 7.10 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.
- 7.11 Ascherio A, Katan MB, Zock PL et al. Trans fatty acids and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;340:1994-8.
- 7.12 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.
- 7.13 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.
- 7.14 Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD002181.
- 7.15 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.
- 7.16 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.
- 7.17 Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS et al. Nonnutritive Sweeteners: Current Use and Health Perspectives. *Diabetes Care* 2012;35:1798-808.
- 7.18 Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. Effect of fructose on glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*

2012;35:1611–1620.

7.19 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.

7.20 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.

7.21 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.

7.22 Suckling RJ, He FJ, MacGregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD006763.

7.23 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.

7.24 Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: Results from a randomized trial. *Hypertension* 2009 Sep;54:475-481.

7.25 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.

7.26 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.

7.27 Church TS, Blair SN, Cocreham S et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2010;304(20):2253-62.

7.28 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.

7.29 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.

7.30 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.

7.31 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.

7.32 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.

7.33 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.

7.34 Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1228–1237.

7.35 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.*

7.36 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.*

Capítulo 8

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 experticia 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 (8.1, 8.2).

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 años (8.3).

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 bilio pancreática, algo que no consigue la terapia médica (8.4). 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 vertical (8.5).

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	Si	Si- Condicional
> 40	Si	Si

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 (por ejemplo síndrome de Cushing, daño hipotalámico, etc.).

8.2 ¿Cuál de las técnicas de cirugía bariátrica brinda mejores resultados en el tratamiento de la DM2?

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 antidiabética (8.6).

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 bilio pancreática 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 casos (8.7). Los beneficios con las técnicas restrictivas se obtienen más tardíamente (8.8).

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 resume 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. 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.

	Derivación bilio-pancreática con desvío duodenal	Bypass gástrico con reconstrucción 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%

Tabla 8.3 Definición de remisión de diabetes en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Tipo de remisión	Glucemia ayunas (mg/dL)	A1c (%)	Tratamiento farmacológico	Duración
Parcial	100-125	<6.5 o <7	Sin tratamiento	≥ 1 año
Completa	< 100	< 6	Sin tratamiento	≥ 1 año
Prolongada	< 100	< 6	Sin tratamiento	≥ 5 años
Recaída	≥ 126	≥ 6.5	Reinicio del tratamiento	

Adaptado de (8.11)

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 éste 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 éstos 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 intervenidos (8.9).

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 éste porcentaje era 60% (8.10). 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 bilio-pancreática 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 coronarios (8.11).

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 plazo.

Referencias

- 8.1 Maggard MA, Shurgman LR, Suttrop M et al. *Meta-analysis: surgical treatment of obesity. Ann Int Med* 2005;142:547-559.
- 8.2 Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. *Bariatric surgery a systematic review and meta-analysis. JAMA* 2004;292:1724-1737.
- 8.3 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.
- 8.4 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.
- 8.5 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.
- 8.6 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.
- 8.7 Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. *Bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis. JAMA* 2004; 292:1724-1737.
- 8.8 Meijer RI, van Wagenveld BA, Siegert CE et al. *Bariatric surgery as a novel treatment for type 2 diabetes mellitus. Arch Surg* 2011;146:744-75.
- 8.8 Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M et al. *lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
- 8.9 Bolen SD, Chang HY, Weiner JP et al. *Clinical outcomes after bariatric surgery: a five-year matched cohort analysis in seven US States. Obes Surg* 2012;22:749-763.
- 8.10 Iaconelli A, Panunzi S, De Gaetano A et al. *Effects of bilio-pancreatic diversion on diabetic complications. Diabetes Care* 2011;34:561-567.
- 8.11 Buse J, Caprio S, Cefalu WT et al. *How do we define cure of diabetes? Diabetes Care* 2009;32:2133-5.



Capítulo 9

Manejo farmacológico de la diabetes tipo 2

9.1. ¿Cuándo y cómo iniciar un tratamiento con monoterapia en un paciente con DM2?

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

Recomendación B.

9.1.2 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 A1c (máximo a los tres meses), iniciándola sólo en aquellos pacientes que no logran alcanzar la meta en ese momento o la pierden posteriormente.

Recomendación de consenso.

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

Recomendación A.

9.1.4 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.

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

Recomendación C.

9.1.6 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

9.1.7 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.

9.1.8 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.

9.1.9 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.

9.1.10 Los inhibidores del transportador renal de glucosa SGLT-2 reducen la A1c de forma similar a otros antidiabéticos orales, por reducción del umbral de glucosuria sólo 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 micóticas en mujeres. Se han evaluado principalmente en combinación con otros antidiabéticos. Su recomendación en monoterapia aún no está definida (9.47).

Recomendación de consenso.

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

Precaución.

9.1.12 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.

9.1.13 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

Precaución

9.1.14 Las sulfonilúreas 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.

9.1.15 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.

9.1.16 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

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

Contraindicación.

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

Contraindicación.

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

Contraindicación.

9.1.20 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) (9.1) 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 sulfonilúreas 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 cerebrovasculares (9.2). 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 rosiglitazona (9.3). 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 año (9.4) 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 dá en proporción directa al valor inicial de la A1c (9.5). Esto se ha confirmado recientemente en un meta-análisis (9.6) y permite concluir que la efectividad de los ADOs 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).

La metformina es el único medicamento antidiabético oral que ha demostrado reducir eventos cardiovasculares en pacientes con DM2. 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 lípidos (9.7) En una revisión sistemática de ECCA no se encontró asociación entre metformina y acidosis láctica (9.8).

Aunque los iDPP-4 son medicamentos de aparición mucho más reciente y por lo tanto todavía no han demostrado su seguridad cardiovascular a largo plazo, también tienen un riesgo muy bajo de hipoglucemia y su efecto sobre el peso tiende a ser neutral. En un meta-análisis de estudios de fase 3 con iDPP-4, se encontró una reducción significativa del riesgo combinado de infarto del miocardio, evento cerebrovascular y muerte (9.9). Linagliptina ha demostrado seguridad en pacientes con insuficiencia renal a un año (9.10).

Las sulfonilúreas (especialmente la glibenclamida), incrementan considerablemente el riesgo de hipoglucemia, y aumentan el peso al compararlas con metformina (Tabla 9.1). Aunque las nuevas sulfonilúreas 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 reciente, los agonistas de GLP-1 mostraron una eficacia superior a merformina e iDPP-4 en reducción de A1c y en reducción de peso corporal (9.48).

9.2 ¿Cuándo y cómo se debe iniciar un tratamiento combinado con antidiabéticos orales en un paciente con DM2?

9.2.1 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.

9.2.2 Cuando la A1c inicial está al menos un punto porcentual por encima de la meta, es probable que ésta no se pueda alcanzar con monoterapia y debe considerarse la posibilidad de iniciar el manejo con una terapia combinada de ADOs. Si la meta de A1c establecida para el paciente es menor a 7%, ésta posibilidad debe considerarse cuando la A1c inicial está por encima de 8%.

Recomendación de consenso.

9.2.3 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.

9.2.4 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.

9.2.5 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 tiempo (9.11). 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.

9.3 ¿Cuándo y cómo se debe agregar un segundo antidiabético cuando falla la monoterapia en DM2?

9.3.1 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.

Recomendación de consenso.

9.3.2 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.

9.3.3 Se pueden usar otras combinaciones con las precauciones que se describen en el segmento 9.1 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 sulfonilúrea (9.12). Algo similar se logró en el estudio Steno 2, en el que todos los pacientes fueron iniciados con un sólo 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 promedio (9.13).

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 alguno (9.14). La adición de una sulfonilúrea 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 sulfonilúrea 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 sulfonilúrea 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 sulfonilúrea no es tolerada o está contraindicada (9.15). 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 sulfonilúreas 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 hipoglucemia (9.16).

9.4. ¿Cuándo y cómo se debe agregar un tercer medicamento cuando falla la terapia con dos medicamentos en DM2?

9.4.1 Si la combinación de dos fármacos orales falla en alcanzar la meta de A1c, se recomienda la adición de insulina basal (glargina ó detemir ó NPH nocturna) y como alternativa un análogo de agonista de GLP-1.

Recomendación B.

9.4.2 Cuando se decide adicionar insulina ó 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.

9.4.3 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.

9.4.4 Se debe tener especial cuidado con la combinación de insulina con sulfonilúrea 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 insulina (9.17). 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% (9.18).

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 segura (9.19), pero las nuevas insulinas análogas basales reducen significativamente el riesgo de hipoglucemia, especialmente nocturna, al compararlas con la insulina NPH (9.20, 9.21).

La efectividad de agregar un tercer antidiabético es similar cuando se comparan entre sí, incluyendo insulina (Tabla 9.4), pero algunos incrementan el peso notoriamente 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 sulfonilúrea ha sido poco estudiada y aunque se obtiene un efecto adicional sobre el control glucémico, también aumenta el riesgo de hipoglucemia (9.22). 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 hipoglucemia (9.23).

9.5 ¿Cuándo y cómo debe iniciarse insulinoterapia basal en las personas con DM2?

9.5.1 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. Éstos pacientes suelen tener una A1c > 9%.

Recomendación de consenso.

9.5.2 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.

9.5.3 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 detemir se asocie con una menor ganancia de peso que otras insulinas de acción prolongada.

Recomendación B.

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

Recomendación C.

9.5.5 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.

9.5.6 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.

9.5.7 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) (9.24) evaluó la eficacia y seguridad a 3 años de tres esquemas diferentes para la intensificación del tratamiento 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.

Un estudio orientado a comparar el efecto de la adición de una insulina prandial o una insulina basal en pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con anti-diabéticos orales comparó la administración de una insulina inhalada (que funciona como una insulina de acción rápida) antes de cada comida versus insulina glargina una vez al día (9.25). Si bien el grado de control glucémico que se obtuvo en los dos grupos fue comparable, en el grupo de insulinización prandial ese control se obtuvo a expensas de una mayor ganancia de peso, mayor frecuencia de hipoglucemia y mayor requerimiento de autocontrol glucémico. Los resultados claramente favorecen la adición de una insulina basal como el paso inicial de transición a la insulino-terapia en DM2. La terapia con insulina basal también se acompaña de un mayor grado de satisfacción con el tratamiento por parte del paciente, respecto a la insulinización prandial (9.26).

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 NPH (9.27). 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 día (9.28). 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 degludec (9.29).

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 insulínica (9.30).

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 2 (9.31), 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 clínica (9.32).

9.6 ¿Cuándo y cómo se deben adicionar bolos prandiales de insulina en las personas con DM2?

9.6.1 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.

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

Recomendación C.

9.6.3 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.

9.6.4 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.

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

Recomendación de consenso.

Justificación:

En el paciente que viene 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 pregunta (9.33), 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 insulinización 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 hipoglucemia (9.34).

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 grupos (9.35). 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-bolo (9.36).

9.7 ¿Son recomendables las insulinas premezcladas en DM2?

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

Recomendación B.

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

Recomendación C.

9.7.3 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 metabólico (9.37), 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 insulino terapia 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 basal (9.38). De acuerdo a un análisis combinado (“pooled analysis”) de ensayos clínicos de titulación forzada (9.39), 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 reducida (9.40).

9.8 ¿Cómo se debe aplicar la insulina?

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

Recomendación C.

9.8.2 Si se emplean agujas de 12mm, 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.

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

Recomendación C.

9.8.4 Si los recursos lo permiten, es recomendable no repetir el uso de las jeringuillas de insulina o agujas para lapicero 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 lapicero (“pens”) respecto a las jeringuillas convencionales (9.41).

Un estudio que comparó la aplicación de insulina con agujas para dispositivos tipo lapicero (“pens”) 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 31G (9.42).

En un estudio ecográfico en pacientes con diabetes, se encontró que el grosor promedio del panículo 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 muslo (9.43). 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 intracutánea (9.44).

Estudios con insulina radiomarcada han demostrado que el sitio de aplicación influye en la velocidad de absorción de la insulina aplicada (9.45), 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 inyección (9.46).

9.9 ¿Cuál debe ser el manejo de un paciente que esté con un tratamiento diferente al propuesto en estas guías?

9.9.1 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.

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

Recomendación de consenso.

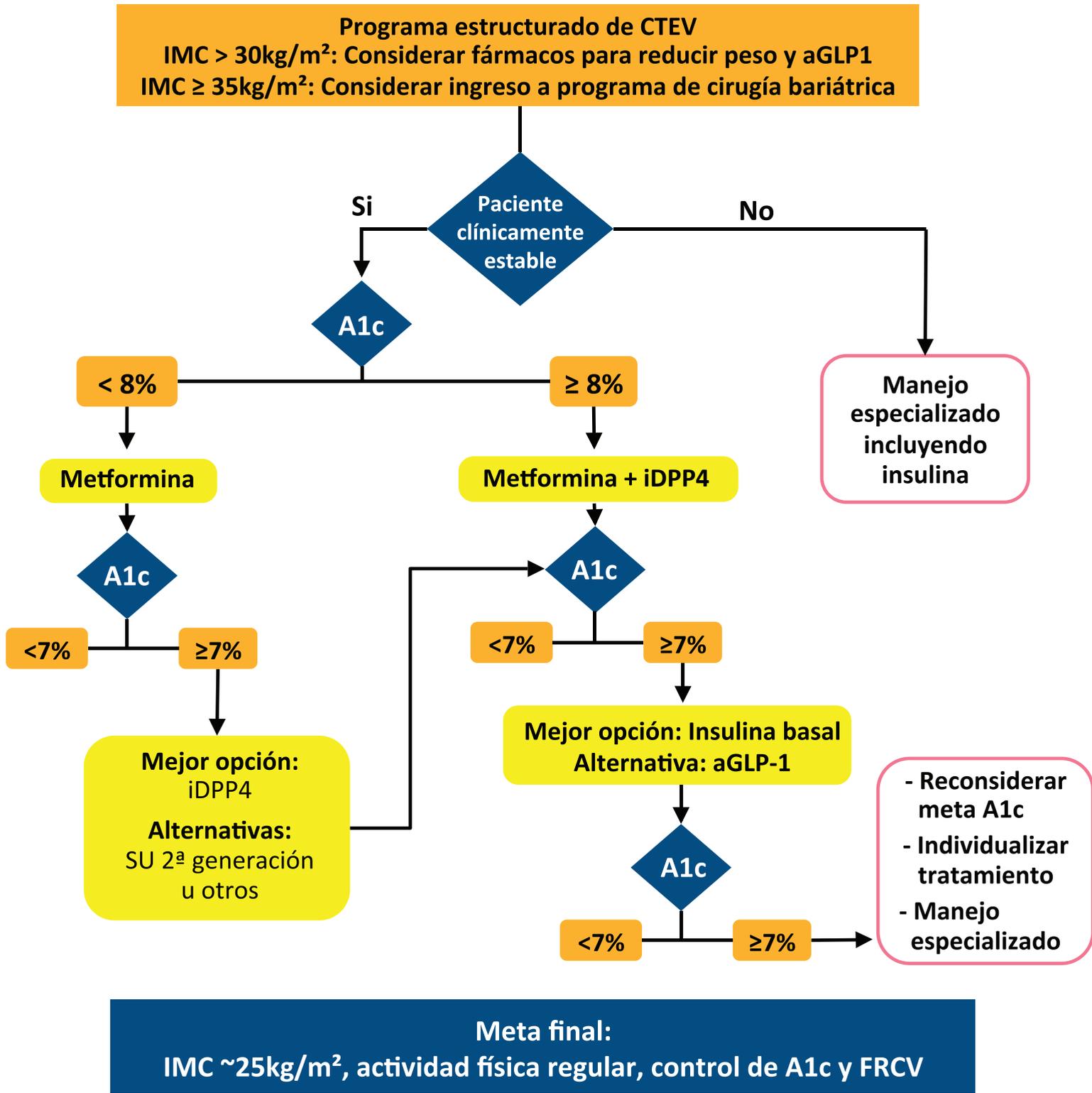
9.9.3 Se aconseja cambiar la terapia, si existe otra de menor costo e igual efectividad.

Recomendación de consenso.

9.9.4 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.

Figura 9.1 Algoritmo de manejo de la diabetes tipo 2



Referencias

- 9.1 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.
- 9.2 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.
- 9.3 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427.43.
- 9.4 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.
- 9.5 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.
- 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].
- 9.7 Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD002966.
- 9.8 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.
- 9.9 Monami M, Ahrén B, Dicembrini I et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112.20.
- 9.10 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.
- 9.11 Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:S68-74.
- 9.12 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.
- 9.13 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.
- 9.14 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.
- 9.15 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.

- 9.16 Aschner P, Chan J, Owens DR et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-2269.
- 9.17 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.
- 9.18 Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism* 2003;52:19-23.
- 9.19 Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:758-767.
- 9.20 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.
- 9.21 Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011;13:S53-S64.
- 9.22 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.
- 9.23 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].
- 9.24 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.
- 9.25 Heise T, Mathieu C, Hey-Hadavi J et al. Glycemic control with preprandial versus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled by oral antidiabetes agents. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:135-141.
- 9.26 Farmer AJ, Oke J, Stevens R, Holman RR. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1136-1141.
- 9.27 Phillis-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.
- 9.28 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.
- 9.29 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.
- 9.30 Swinnen SG, Devries JH. Contact frequency determines outcome of basal insulin initiation trials in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2324-2327.
- 9.31 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.
- 9.32 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.

9.33 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.

9.34 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.

9.35 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.

9.36 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.

9.37 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.

9.38 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.

9.39 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.

9.40 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.

9.41 Anderson BJ, Redondo MJ. What Can We Learn from Patient-Reported Outcomes of Insulin Pen Devices? *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:1563.1571.

9.42 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.

9.43 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.

9.44 Strauss K. Insulin injection techniques. *Pract Diabetes Int* 1998;15:181.184.

9.45 Frid A, Lindén B. Intraregional differences in the absorption of unmodified insulin from the abdominal wall. *Diabet Med* 1992;9:236.239.

9.46 Strauss K, De Gols H, Hannel I et al. A pan-European epidemiologic study of injectable therapy injection technique in patients with diabetes. *Pract Diabet Int* 2002;19:71-6.

9.47 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.

9.48 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.

9.49 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

9.50 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.

Capítulo 10

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 ó 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 esta 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, sólo 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 glucemia (10.1). 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 sólo en el 38% del grupo de quienes se trataron con escala móvil (10.2). La dosis usual de iniciación para pacientes que no vienen recibiendo 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 propuestas (10.3).

En referencia a la intensidad de la meta a alcanzar, en un metanálisis 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 sí se observó un incremento del riesgo de hipoglucemia con un OR de 1.58 (IC95% 0.97 - 2.57), en particular en pacientes quirúrgicos. El control intensivo sólo mostró efecto favorable en el riesgo de infección (10.4). Por tanto, actualmente 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 grupos (10.5). 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 ó 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 ultrarápida. 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 ultrarápidas 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 ultrarápida suplementaria antes de cada comida siguiendo columna “estándar” de la tabla 10.7
- 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

Titulación de las dosis de insulina

- 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 a 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 debe ser el manejo de un paciente con DM2 en una descompensación aguda?

10.2.1 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.

10.2.2 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.

10.2.3 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.

10.2.4 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.

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

Recomendación A.

10.2.6 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 (10.6, 10.7). 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 bioquímicos (10.8). 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 CAD (10.9). 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.

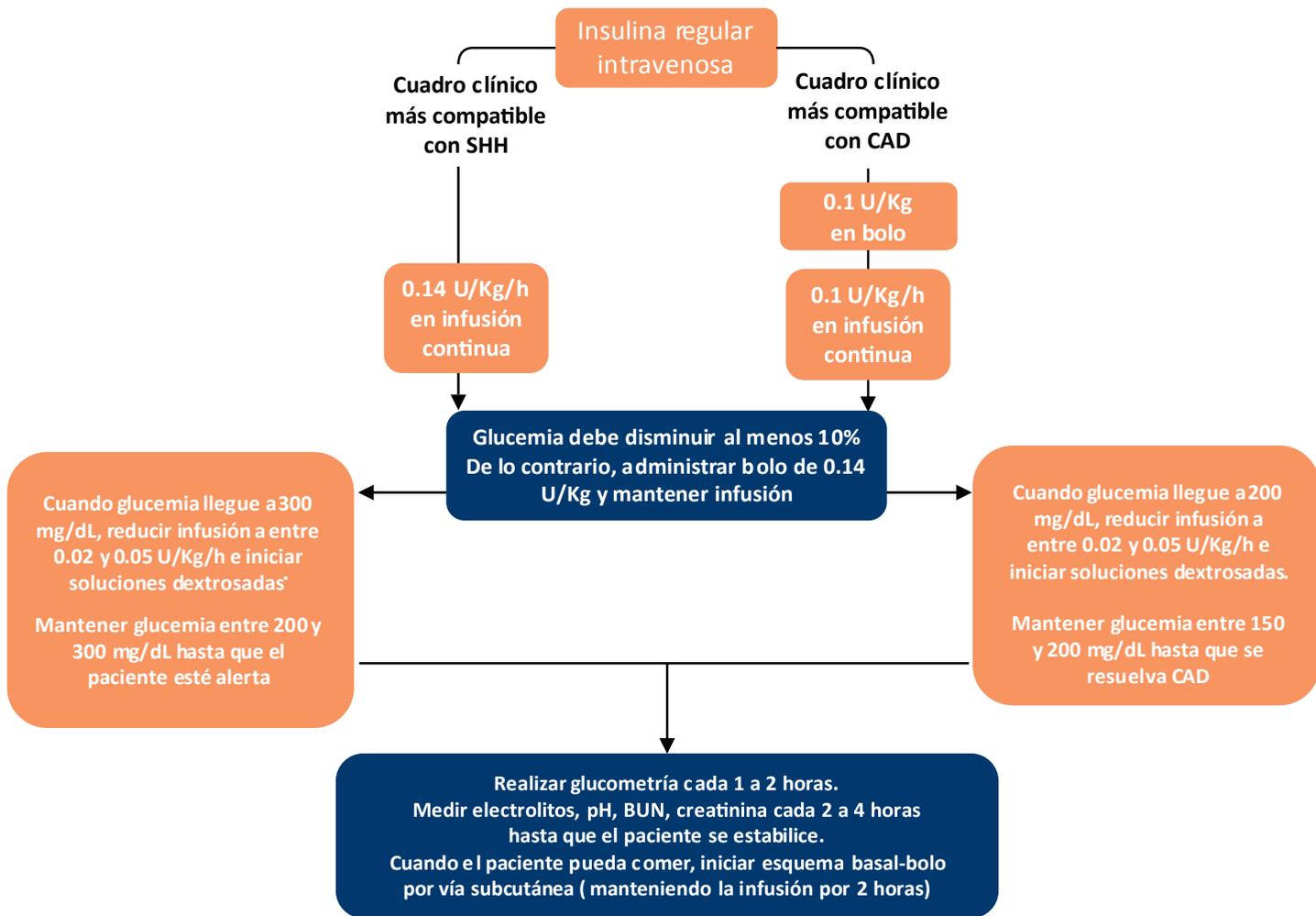


Figura 10.2. Manejo de líquidos en las complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes tipo 2. $\text{Sodio corregido} = \text{Na}^+ \text{ medido} + [(\text{Glucemia (mg/dL)} - 100) * 0.016]$

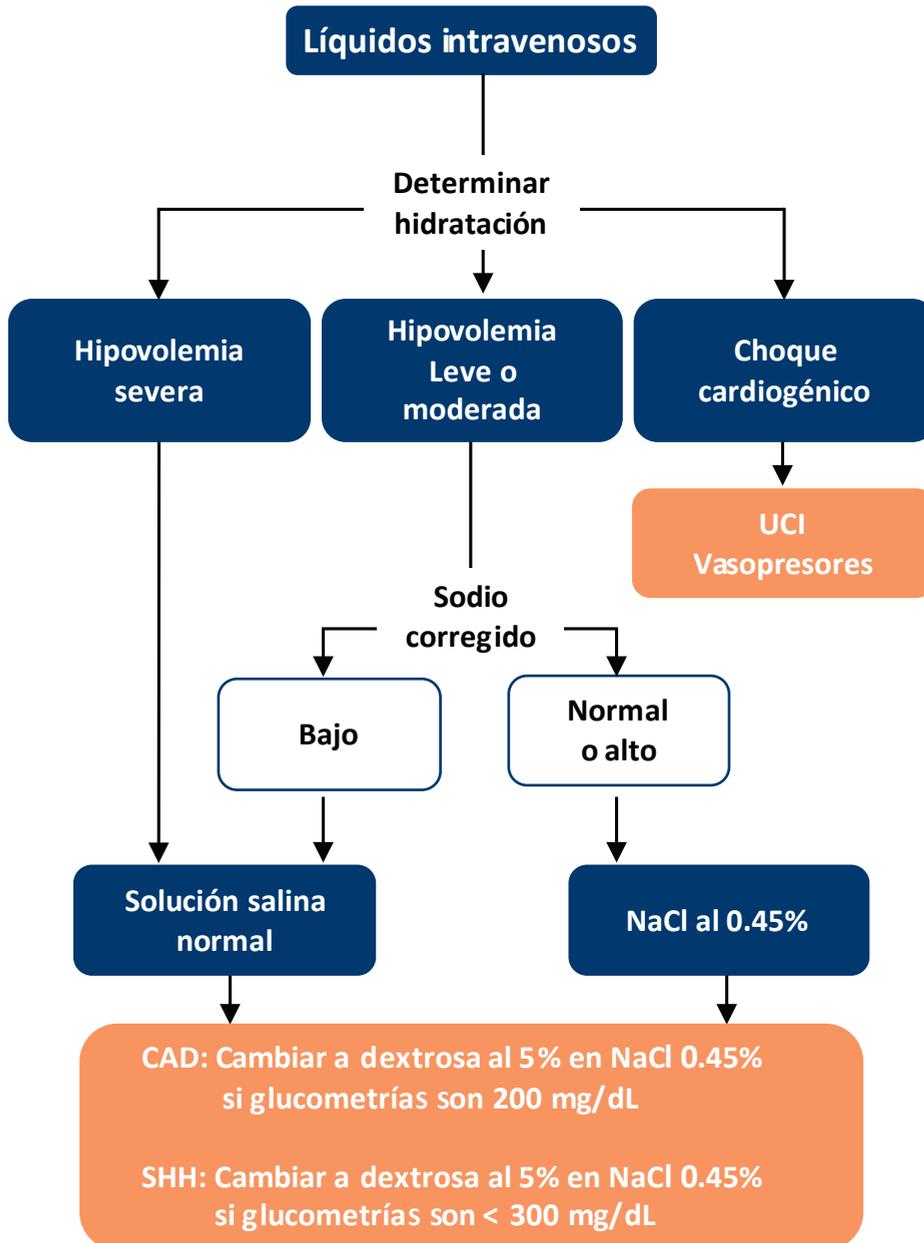
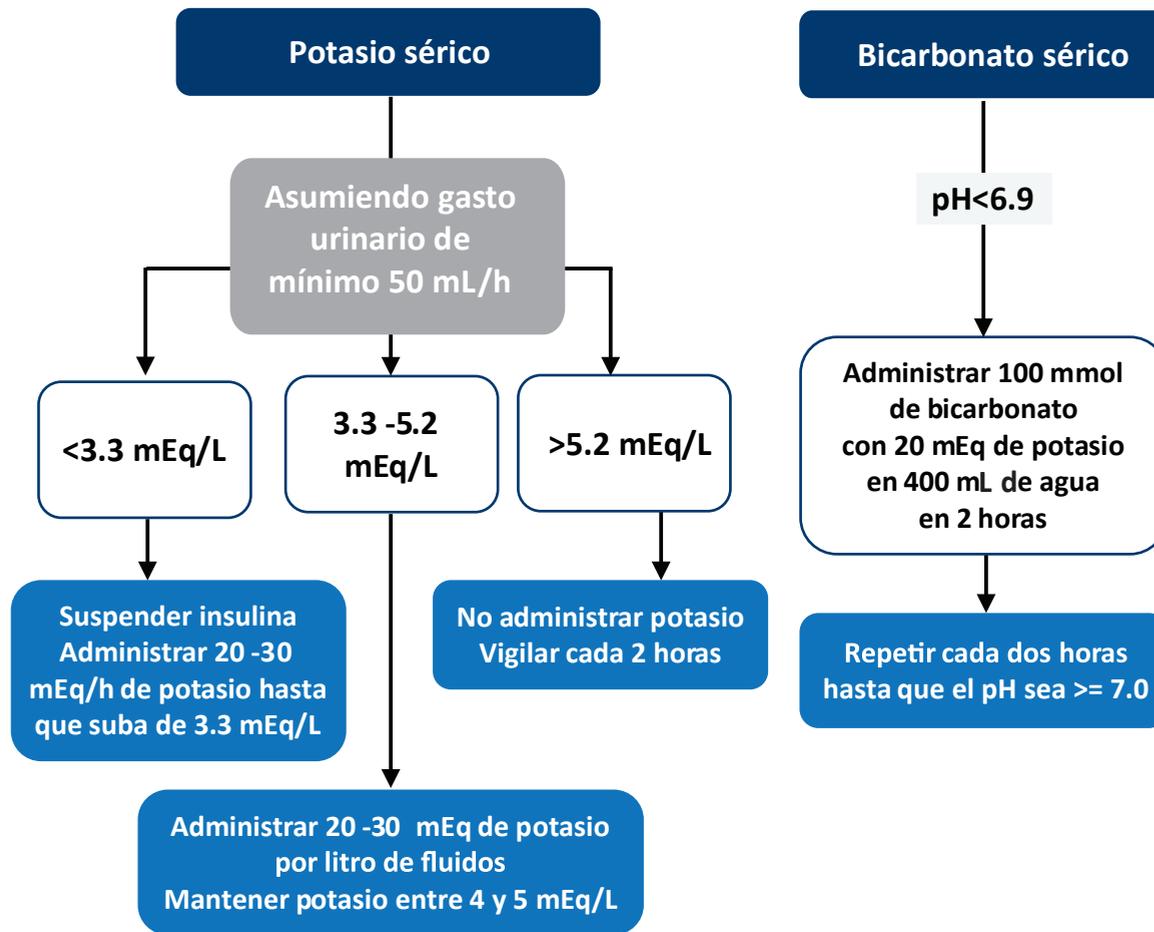


Figura 10.3. Manejo de electrolitos en las complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes tipo 2.



10.3 ¿Cuál debe ser el manejo de la DM2 en un paciente que será sometido a cirugía?

10.3.1 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.

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

Recomendación de consenso.

10.3.3 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 ultrarápidas.

Recomendación de consenso.

10.3.4 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.

10.3.5 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.

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

Recomendación de consenso.

10.3.7 En el posoperatorio es apropiado instaurar un esquema con sólo insulina basal mas 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.

10.3.8 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 sulfonilúreas 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).

<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar antidiabéticos orales. 																																			
Dosis de insulina																																			
<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con edad > 70 años o con TFG < 60 mL/min: 0.2 - 0.3 U/Kg/d. Pacientes con glucometrías entre 140 y 200 mg/dL: 0.4 U/Kg/d. Pacientes con glucometrías entre 201 y 400 mg/dL: 0.5 U/Kg/d. 																																			
Distribución de la dosis																																			
<ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Ajustar las dosis de acuerdo a las glucometrías.</p>																																			
Insulina suplementaria																																			
<p>La insulina suplementaria se debe administrar dependiendo de la glucemia en una escala de acuerdo a la siguiente tabla:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Glucometría (mg/dL)</th> <th colspan="3">Unidades de insulina a aplicar</th> </tr> <tr> <th>Insulino-sensible</th> <th>Insulino-usual</th> <th>Insulino-resistente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>141 - 180</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>181 - 220</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>221 - 260</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>261 - 300</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>301 - 350</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>351 - 400</td> <td>12</td> <td>14</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>>400</td> <td>14</td> <td>16</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>	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
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 viene usando corticosteroides y/o si viene recibiendo 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 transplantes, 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 (10.10, 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/dL (10.12).

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 pre-prandial 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/dL (10.13). 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.

10.4 ¿Cuál debe ser el manejo de la DM2 en un paciente agudamente enfermo por una causa diferente a la diabetes?

10.4.1 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.

10.4.2 La infusión continua de insulina es recomendada en UCI en el manejo posoperatorio de pacientes con ventilación mecánica e hiperglucemia.

Recomendación A.

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

Recomendación B.

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

Recomendación B.

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

Recomendación de consenso.

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

Contraindicación.

10.4.7 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 morbi-mortalidad de los pacientes que la presentan.

En un metanálisis de 21 estudios, no se encontró beneficio de la terapia insulínica intensiva en mortalidad a corto plazo ni a 180 días (10.14). 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, IC95% 1.07 - 1.61) (10.15). En un metanálisis 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 sintomática (10.16). 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 quirúrgicas (10.17). En otro ensayo clínico en pacientes con evento cardiovascular hiperagudo, 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 éstos pacientes (10.18).

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 esquemas (10.19).

Referencias

- 10.1 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.
- 10.2 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.
- 10.3 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.
- 10.4 Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:49–58.
- 10.5 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.
- 10.6 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.
- 10.7 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.
- 10.8 Adroque HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1989;262:2108-13.
- 10.9 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.
- 10.10 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.
- 10.11 Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL et al. Continuous insulin infusión reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-21.
- 10.12 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.

10.13 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.

10.14 Kansagara D, Fu R, Freeman M et al. Systematic review: intensive insulin therapy in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 2011;154:268-82.

10.15 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.

10.16 Bellolio MF, Gilmore RM, Stead LG. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD005346.

10.17 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.

10.18 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.

10.19 Sampao CR, Franco DR, 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.

Capítulo 11

La hipertensión arterial en el paciente con diabetes tipo 2

11.1 ¿Cuál debe ser la meta de tensión 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).

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 (11.1, 11.2). 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 morbimortalidad cardiovascular) ha logrado una PAS promedio por debajo de 130 mmHg, con excepción del estudio ACCORD (11.3), 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 meta-análisis 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 a 0.95), pero sí aumenta de forma importante la posibilidad

de eventos adversos serios (OR 1.20, IC95% 1.08 a 1.32). (11.4 - 11.6). 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% ($p<0.001$) (11.7).

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.

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 angio-

tensina (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.

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 cardiovascular (11.8).

Sin embargo, metanálisis 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 (11.9, 11.10). El séptimo comité nacional conjunto sobre hipertensión arterial (11.11) 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, ó 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 + hidroclorotiazida (11.12). 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, IC95% 0.72 a 0.90), como también el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica (HR 0.52, IC95% 0.41 a 0.65) (11.13). Las tasas de eventos adversos fueron consistentes con aquellas observadas en la experiencia clínica.

Por su parte el estudio ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) (11.14), 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) (11.15) demostró que la adición de aliskiren a la terapia con IECA o ARA no tiene beneficios en morbimortalidad 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; IC95%:0.10 a 0.61), tras una mediana de seguimiento de 5.4 años (11.16).

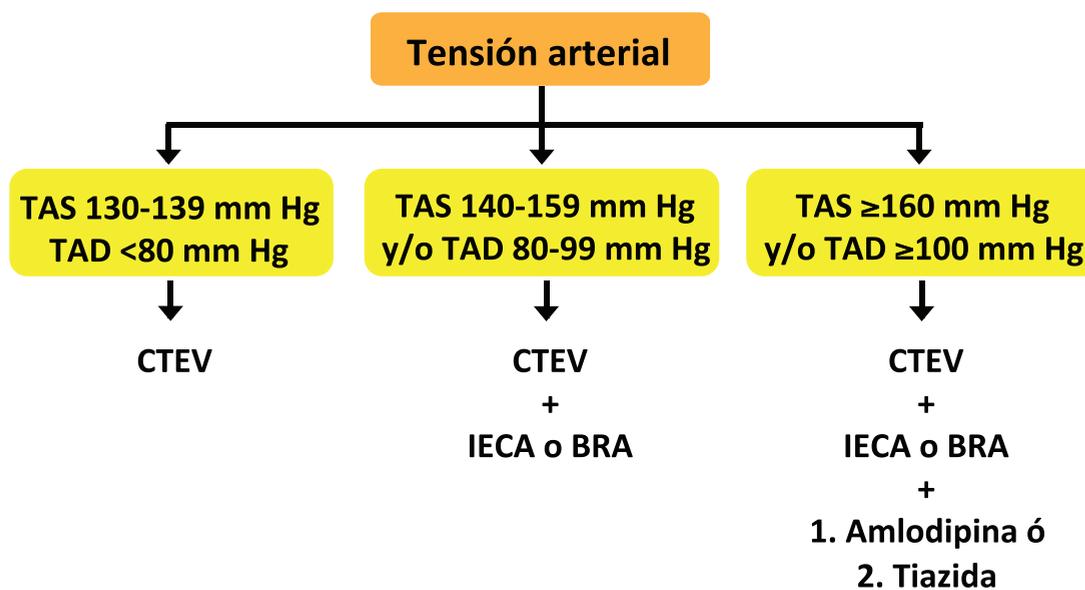
Tabla 11.1. Características generales de los fármacos antihipertensivos recomendados en personas con DM2.

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.

Calcioantagonistas 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 fármacos antihipertensivos, se debe administrar al menos 1 durante la noche.



Referencias

11.1 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.

11.2 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.

11.3 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.

11.4 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.

11.5 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.

11.6 Reboldi G, Gentile G, Angeli F et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a metaanalysis in 73 913 patients. *J Hypertens* 2011;29:1253-1269.

11.7 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.

11.8 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.

11.9 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.

11.10 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.

11.11 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.

11.12 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.

11.13 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-1181.

11.14 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.

11.15 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.

11.16 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.

Capítulo 12

Manejo de las dislipidemias en pacientes con diabetes tipo 2

12.1 ¿Cuándo y cómo se debe iniciar una estatina en el paciente con DM2?

12.1.2 Se debe iniciar una estatina en todo paciente con DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV) previa y en pacientes sin evidencia de ECV pero que presentan un nivel de colesterol LDL mayor a 100 mg/dL.

Recomendación A.

12.1.2 La dosis de inicio debe ser aquella que permita alcanzar la meta de colesterol LDL o al menos una reducción del 30%, la dosis se puede titular de acuerdo a los resultados. Las dosis requeridas para alcanzar una reducción de al menos un 30% del colesterol LDL son las siguientes: lovastatina 40 mg, pravastatina 40 mg, simvastatina 20 mg, fluvastatina 80 mg, atorvastatina 10 mg, rosuvastatina 5 mg.

Recomendación de consenso.

12.1.3 El tratamiento con estatinas debe continuarse indefinidamente una vez instaurado. La no adherencia al tratamiento aumenta la morbimortalidad cardiovascular.

Recomendación B.

Justificación:

Existe evidencia sólida y suficiente que demuestra que todas las estatinas tienen beneficios en morbimortalidad cardiovascular. Un meta-análisis desarrollado por una colaboración de los investigadores que participaron en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) claves hechos en pacientes con DM2, demostró que tras un seguimiento medio de 4.3 años, la terapia con estatinas reduce eventos cardiovasculares mayores en un 21% (Riesgo relativo – RR 0.79, IC95% 0.72 a 0.86; NNT 28) por cada 39 mg/dL de reducción de colesterol LDL en presencia o no de enfermedad vascular previa. Así mismo, hubo reducción del 9% en mortalidad por todas las causas ($p=0.02$) y del 13% en mortalidad por causas cardiovasculares ($p=0.008$) (12.1). Aunque los ECCA con estatinas no han evaluado el efecto de alcanzar metas especí-

ficas en niveles de cLDL, los ECCA que han logrado beneficios cardiovasculares han alcanzado generalmente una disminución de los niveles de cLDL de un 30% a 40%, validando esta reducción como una meta inicial del tratamiento con estatinas. El Panel de Tratamiento del Colesterol en Adultos de Estados Unidos (Adult Treatment Panel III – ATP-III) propone que las personas con diabetes alcancen por lo general una meta de cLDL de 100 mg/dL o menos, y en el caso de los pacientes con muy alto riesgo cardiovascular esta meta debería estar por debajo de 70 mg/dL (12.2). Probablemente las metas se mantendrán o serán aún más estrictas en el ATP-IV.

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, IC95% 1.54 a 2.80) y de hospitalización (OR 1.39 versus pacientes adherentes, IC95% 1.18 a 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; IC95% 0.41 a 0,87) (12.4).

12.2 ¿Cuándo y cómo se debe combinar una estatina con ezetimibe en el paciente con DM2?

12.2.1 La terapia combinada de estatina con ezetimibe puede ser considerada en casos de intolerancia a dosis altas de estatinas, o si se considera que se requiere una reducción adicional de LDL.

Recomendación de consenso.

Justificación:

La reducción de colesterol LDL ha mostrado beneficios únicamente con estatinas. La terapia combinada de estatina con ezetimibe en comparación con estatina sola no tiene aún evidencia en desenlaces de morbimortalidad cardiovascular, por lo que se esperan los resultados del estudio IMPROVE-IT que responderá este importante interrogante. Sin embargo, puede tener alguna indicación en los casos expuestos anteriormente dada la significativa reducción adicional de los niveles de colesterol LDL que logra ezetimibe al combinarlo con estatinas.

12.3 ¿Se deben evaluar otros factores de riesgo cardiovascular no convencionales y cómo cambiarían el manejo de los lípidos en la persona con DM2?

12.3.1 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. La medición de ApoB se puede emplear opcionalmente en pacientes sin eventos cardiovasculares previos pero con riesgo cardiovascular global $\geq 10\%$.

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 cardiovasculares (12.5). 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 placebo (12.6). Sin embargo, no parece haber una asociación causal entre la PCR y la enfermedad coronaria (12.7), persistiendo aún la controversia sobre la utilidad de medirla en personas con DM2 para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular.

Referencias

12.1 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.

12.2 Grundy SM, Cleeman JJ, Merz B et al. Implications of recent clinical for the national cholesterol education program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;93:193-5.

12.3 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.

12.4 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.

12.5 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.

12.6 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.

12.7 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.

Capítulo 13

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 x 1.73 m² 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.

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

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			

ERC= Enfermedad renal crónica, ND= Nefropatía diabética

Observaciones:

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

**Como los pacientes con DM tienen con frecuencia tienen 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

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 \leq 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 mundialmente (13.1).

13.2 ¿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 $>300\text{mg/g}$) 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.

Justificación:

En varios estudios, incluyendo un meta-análisis 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 creatininemia 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 dihidropiridínicos (13.2).

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 baja (13.3). 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 diabética (13.4). 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 separado (13.5), e inclusive puede acelerar el desarrollo de la insuficiencia renal (13.6). 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 hipotensión (13.7).

13.3 ¿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 < 60ml/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 concurso 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.

Referencias

13.1 National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update*. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-886.

13.2 Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D et al. *Renoprotective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis*. *Diabetologia* 2012;55:566-578.

13.3 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.

13.4 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.

13.5 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.

13.6 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.

13.7 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.

Capítulo 14

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 (Riesgo >20% a 10 años).

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 Se recomienda calcular el riesgo de desarrollar un evento coronario mediante una calculadora de riesgo validada en personas con DM2 como el UKPDS Risk Engine cuando el paciente no tiene factores de riesgo adicionales evidentes y tiene una diabetes de reciente comienzo que está bien controlada. Algunos de estos pacientes pueden tener un riesgo menor de 20% a 10 años.

Recomendación de consenso.

14.1.4 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. El ATP III estableció que todas las personas con DM2 tienen un riesgo equivalente al del enfermo coronario (riesgo alto), principalmente por los hallazgos de un estudio de cohorte con limitaciones metodológicas (14.1). Sin embargo, otros estudios de cohorte no han encontrado

lo mismo y un meta-análisis de todos ellos demostró que las personas con DM2 sin infarto de miocardio tienen un riesgo 43% menor de desarrollar eventos coronarios comparado con pacientes sin diabetes con infarto de miocardio previo (OR 0.56, IC95% 0.53 a 0.60) (14.2).

Para hacer una evaluación más precisa, se pueden utilizar calculadoras de riesgo basadas en algoritmos y modelos creados específicamente para evaluar el RCVG en los pacientes con DM2, como el “UKPDS Risk Engine”, única escala que esta validada en personas con DM2 y que además ofrece un programa amigable para utilizar en atención primaria, disponible libremente en la página: <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/>. El UKPDS Risk Engine tiene la virtud de proporcionar estimaciones para diferentes eventos (no solamente enfermedad coronaria) y provee un margen de error de estimaciones. Otra calculadora de riesgo es el “Diabetes Personal Health Decisions” (PHD) pero no está validada, es más compleja de utilizar (incluye muchas más variables que el UKPDS Risk Engine) y no está disponible en la internet desde diciembre de 2011.

14.2 ¿Cómo se previene la enfermedad coronaria en pacientes con DM2?

14.2.1 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 tratamiento (14.3). 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% (14.4). 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.

14.3 ¿Cambia el manejo de un paciente con DM2 después de presentar un evento coronario?

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

Recomendación de consenso.

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

Recomendación de consenso.

14.4 ¿Cuándo y cómo se debe iniciar tratamiento con antiagregantes plaquetarios en pacientes con DM2?

14.4.1 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.

14.4.2 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.

14.4.3 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:

Varios estudios incluyendo metanálisis han demostrado que la prevención secundaria con ASA disminuye la morbimortalidad CV aún en personas con DM2 (14.5, 14.6). El clopidogrel también ha demostrado reducir eventos CV en pacientes con diabetes (14.7).

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 origen (14.8; 14.9; 14.10). Por esta razón, el uso de aspirina en pacientes con DM2 pero sin enfermedad cardiovascular previa no tiene una relación de riesgo-beneficio llamativa.

Referencias

14.1 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.

14.2 Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-148.

14.3 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.

14.4 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.

14.5 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.

14.4 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.

14.5 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.

14.6 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.

14.7 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.

14.8 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.

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 O. Mendivil – Conferencista remunerado de NovoNordisk, Bristol-Myers-Squibb, Servier. Asesor científico remunerado de NovoNordisk, Novartis global. Juan Bernardo Pinzón – Conferencista remunerado de Sanofi, MSD, NovoNordisk, Lafrancol, Roche, Abbott, Lilly, Merck. Asesor científico remunerado de Astra Zeneca, Lilly, MSD. John Edwin Feliciano – Ninguno. Carlos Aguilar-Salinas – Conferencista remunerado de Boehringer, Lilly, Sanofi. Asesor científico remunerado de MSD. Receptor de grants de investigación de Sanofi. María Loreto Aguirre – Conferencista remunerado Bristol-Myers-Squibb. Receptor de grants de investigación de Sanofi. Ónix Arita Meltzer – Conferencista remunerado MSD, Novartis, Sanofi, NovoNordisk. Carmen Gloria Aylwin - Ninguno. Mauricio Barahona – Conferencista remunerado Abbott, Dos Pinos, Pfizer. Asesor científico remunerado Abbott, Dos Pinos. Luisa Fernanda Bohórquez – Conferencista remunerado Novartis, Sanofi, Lilly, Bayer, Roche, MSD, DAI, Merck. Carlos Brahim Estrada – Ninguno. Elvio Bueno Colman – Ninguno. Ana Lía Cagide – Conferencista remunerado Sanofi, Novartis. Receptor de grants de investigación MSD, NovoNordisk. Eduardo Cabrera – Ninguno. Nestor Cáceres - Ninguno. Isabel Eliana Cárdenas – Ninguno. Yulino Castillo – Conferencista remunerado MSD, AstraZeneca, Novo Nordisk, Pfizer. Antonio Chacra – Conferencista remunerado AstraZeneca, MSD, Sanofi. Asesor científico remunerado MSD, Janssen, BMS, Astra Zeneca, Sanofi. Receptor de grants de Sanofi, Lilly, Novo Nordisk, MSD. Manuel Cigarruista – Conferencista remunerado Lilly, Merck, Serono. Guillermo Dieuzeide – Conferencista remunerado Novo Nordisk, Bristol-Myers-Squibb, Glaxo, MSD. Asesor científico remunerado Novo Nordisk, Glaxo. Receptor de grants de investigación Bristol-Myers-Squibb, Takeda, Novo Nordisk, Sanofi. Félix Escaño – Ninguno. Elizabeth Gruber de Bustos – Ninguno. Manuel Licea – Ninguno. Verónica Mujica - Ninguno. Julio Palencia – Conferencista remunerado Sanofi, Merck, MSD, Astra Zeneca, Abbott, Novartis. Armando Pérez Monteverde – Conferencista remunerado varios laboratorios. Asesor científico remunerado MSD, Lilly, Boehringer. Álvaro Rico – Ninguno. Juan Rosas Guzmán – Conferencista remunerado Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer. Segundo Seclén – Conferencista remunerado Novartis, Asesor científico remunerado Sanofi. Pablo Segarra – Ninguno. Iván Darío Sierra Ariza – Conferencista remunerado Johnson & Johnson, Merck. Raquel Traverso – Ninguno. Alicia Troncoso – Ninguno. Rafael Violante – Ninguno. Eleonora Vizcaíno – Conferencista remunerado Sanofi, Merck, Novo, AstraZeneca. Representantes y asesores: Álvaro Rodrigo Zea – Ninguno. Alberto Barceló – Ninguno. Clara Eugenia Pérez – Ninguno. Patricia Barrera – Conferencista remunerado Lilly, Abbot, Amarey. Prestación servicios remunerados Lilly. Ramón Abel Castaño - Ninguno.

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 ó IC95%)	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 >12hr en <10 meses repartidas en 6.10 sesiones (Meta-análisis)
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 (Meta-análisis)
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 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. (Meta-análisis)
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 ó 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. (Meta-análisis)

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	Mejoria control glucemico, PA, lipidos	(Rev. Sistemática)
6.1.10	17	Intervenciones sobre auto-cuidado hechas por lideres 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 (Meta-análisis)
6.1.12	50 y 16 EC	Estrategias para mejorar calidad atención: educación a profesionales de salud y a pacientes, trabajo equipo, manejo caso, auditoria, 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.

Referencias 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 Fost 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)

Ref.	Tamaño muestral	Durac.	Intervención	Comp.	Desenlace	Efectividad Promedio (p ó IC95%)	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 afro-americanos. (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 0.9Kg*, 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 sí 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.

Referencias 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. 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	Clorpropramida	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
Meglitinidas (Glinidas)	Glipizida	10 mg bid	No ajuste	No ajuste
	Nateglinida	120 mg tid	Suspender	Suspender
Tiazolidinedionas	Repaglinida	1-2 mg tid	No ajuste	No ajuste
	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 SGLT2 (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 mas 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 mas hipoglucemia con SU	
9.1.2	7	iDPP4	MTF	-0.2% (-0.08 a -0.32%)	iDPP4 +1.5 Kg vs. MTF	Meta-análisis
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.

Referencias 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 ó Metformina	-2.3% (Combinación) -1.9% (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%

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.

Referencias 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, Luncford 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-naive 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 (IC95%)	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 (IC95% 24 – 73)

9.4.3	6	Exenatide	Insulina	NS	Peso: Exenatide -1.9 a -4.2 Kg vs. Insulina +0.5 a +4.1 Kg Exenatide LAR -2.6 Kg vs. Glargina +1.4 Kg Liraglutide -1.8 Kg vs. Glargina + 1.6 Kg Exenatide -8 Kg vs. Glimepirida +4.3 Kg Liraglutide -2.8 Kg vs. Glimepirida +1 Kg Exenatide LAR -2.3 Kg vs. Pioglitazona +2.8 Kg Exenatide LAR -2.3 Kg vs. Sitagliptina - 0.8 Kg Exenatide vs Exenatide LAR vs Liraglutide: NS
	6	Exenatide LAR	Insulina glargina	-0.2% (-0.39 a -0.01%)	
	6	Liraglutide 1.8 mg	Insulina glargina	-0.3% (-0.46 a -0.14%)	
	3	Liraglutide 1.2	Sitagliptina	-0.34% (-0.53 a -0.15%)	
	3	Liraglutide 1.8	Sitagliptina	-0.6% (-0.78 a -0.42%)	
	3	Liraglutide 1.8	Exenatide	-0.33% (-0.11 a -0.55%)	
	8	Exenatide LAR	Exenatide	-0.4% (-0.12 a -0.68%)	
	2	Exenatide LAR	Pioglitazona 45 mg	-0.3% (-0.55 a -0.05%)	
	2	Liraglutide	Glimepirida	NS	
	6	Exenatide LAR	Sitagliptina	-0.6% (-0.85 a -0.35%)	

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

Referencias Tabla 9.4

9.4.1 Gross JL, Kramer CK, Leitaó 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 meta-analysis. *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 meta-análisis, 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 mas frecuente
	2	Meglitinida + Metformina	Metformina	-0.64% (-0.93 a -0.37%)	Peso +1.8 Kg Hipoglucemia 8.6 veces mas 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 GLP1 + 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 mas frecuente
		Insulina premezclada + Metformina	Metformina	-0.97% (-1.33 a -0.61%)	Peso +3 Kg, Hipoglucemia 11 veces mas frecuente

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 mas 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 mas 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 mas 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

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 +1.2Kg Hipoglucemia: 7% versus 22%
	1	Metformina + Vildagliptina	Metformina + Glimepirida	NS	Peso: -0.3 versus +1.2Kg 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.

Referencias 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 meta-analysis. *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 glycemic 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.