

Guía de Práctica Clínica Nacional sobre
Prevención, Diagnóstico y Tratamiento
de la **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)**
2019

Dirección Nacional de Abordaje Integral
de Enfermedades No Transmisibles



Ministerio de Salud
Argentina

Autoridades

Presidente de la Nación

Dr. Alberto Ángel Fernández

Vicepresidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Ginés González García

Secretaria de Acceso a la Salud

Dra. Carla Vizzotti

Subsecretario de Estrategias Sanitarias

Dr. Alejandro Salvador Costa

**Directora Nacional de Abordaje Integral
de Enfermedades No Transmisibles**

Dra. María Graciela Abriata

Contenido

Abreviaturas generales	04
Definiciones	05
Acerca de esta guía de práctica clínica	08
Fundamentación.....	08
Propósito y objetivos.....	10
Metodología.....	12
Recomendaciones de prevención, diagnóstico y tratamiento de la DM2	14
Rastreo y diagnóstico.....	15
Prevención.....	20
Educación Diabetológica para el Automanejo (EDAM).....	25
Metas de control glucémico.....	29
Tratamiento.....	35
Automonitoreo glucémico.....	51
Evidencia que sustenta las recomendaciones	55
Prevención.....	57
Diagnóstico.....	62
Educación Diabetológica (EDAM).....	68
Metas de control glucémico.....	73
Tratamiento.....	80
Automonitoreo.....	132
Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones	138
Anexos metodológicos	152
Anexo 1. Preguntas clínicas formato PICO.....	153
Anexo 2. Valoración de los potenciales conflictos de intereses.....	157
Anexo 3. Búsqueda sistemática y análisis de la evidencia.....	160
Anexo 4. Elaboración de las Recomendaciones.....	170
Anexo 5. Revisión externa.....	179
Anexo 6. Participación y preferencias de personas con DM.....	183
Anexo 7. Estrategias de implementación, en el marco del modelo de atención de personas con enfermedades crónicas.....	192
Anexo 8. Tablas resumen de evidencia (SoF).....	197
Anexo 9. Traspaso de la Evidencia a las Recomendaciones (EtD).....	223
Anexos prácticos	243
Anexo práctico 1. Alimentación.....	244
Anexo práctico 2. Actividad física.....	255
Integrantes del grupo desarrollador de la guía.....	268
Bibliografía.....	274

Abreviaturas generales

- ACV:** accidente cerebro vascular.
- ADO:** antidiabéticos orales.
- aGLP1:** análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.
- AMG:** automonitoreo glucémico.
- CV:** cardiovascular.
- DLP:** dislipemia.
- DM1:** diabetes mellitus tipo 1.
- DM2:** diabetes mellitus tipo 2.
- E:** especificidad.
- EC:** enfermedad coronaria.
- ECG:** electrocardiograma.
- ECNT:** enfermedades crónicas no transmisibles.
- ECV:** enfermedad cardiovascular.
- ECVM:** evento cardiovascular mayor (principalmente muerte de causa cardiovascular, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular).
- EDAM:** educación diabetológica para el automanejo.
- ER:** enfermedad renal.
- ERC:** enfermedad renal crónica.
- EtD:** marco de traspaso de la Evidencia a la Recomendación (del inglés *"Evidence to Decision"*).
- FC:** frecuencia cardíaca.
- FCmáx:** frecuencia cardíaca máxima.
- FEy:** fracción de eyección ventricular izquierda.
- FR:** factor de riesgo.
- FRCV:** factor de riesgo cardiovascular.
- GAA:** glucemia alterada en ayunas.
- GAPA:** Guías Alimentarias para la Población Argentina.
- GLP1:** péptido similar al glucagón tipo 1.
- GPA:** glucemia plasmática en ayunas.
- GPC:** guía de práctica clínica.
- GR:** glóbulo rojo.
- g:** gramos.
- HbA1c:** hemoglobina glicosilada A1c.
- HC:** hidratos de carbono.
- HTA:** hipertensión arterial.
- IAM:** infarto agudo de miocardio.
- ICC:** insuficiencia cardíaca.
- iDPP4:** inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.
- IFGe:** índice de filtrado glomerular estimado.
- IG:** índice glucémico.
- IMC:** índice de masa corporal.
- iSGLT2:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.
- mg:** miligramo.
- ml:** mililitro.
- NPH:** *Neutral Protamine Hagedorn*.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- OPS:** Organización Panamericana de la Salud.
- PAS:** presión arterial sistólica.
- PC:** pregunta clínica.
- PNA:** primer nivel de atención.
- PTOG75:** prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- R:** recomendaciones.
- RPE:** escala de percepción del esfuerzo.
- REX:** recomendaciones extrapoladas de otras GPC y documentos elaborados por el Ministerio de Salud de la Nación.
- S:** sensibilidad
- SGLT2:** cotransportador sodio glucosa tipo 2.
- SU:** sulfonilurea.
- TGA:** tolerancia a la glucosa alterada.
- TG:** triglicéridos.
- TZD:** tiazolidinedionas.
- U/ml:** unidades internacionales por mililitro. La insulina se presenta por 100 U/ml y 300 U/ml.
- VPN23:** vacuna polisacárida contra el neumococo de 23 serotipos.
- VCN13:** vacuna conjugada contra el neumococo de 13 serotipos.

Definiciones

Actividad física

Es cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética que resulta en gasto energético. Abarca el ejercicio (planeado, estructurado y repetido) y también las actividades que entrañan el movimiento corporal, que se realizan como parte de los momentos de juego, trabajo, formas de transporte activas, tareas domésticas y actividades recreativas. El deporte, junto a elementos lúdicos, introduce reglas de juego con límite espacio temporal.

Adherencia

Grado en el que el comportamiento de una persona corresponde con las recomendaciones acordadas con el equipo de salud.

Calidad de la evidencia

Indica hasta qué punto se puede confiar en que el estimador del efecto es correcto. En la guía se señala como alta, moderada, baja o muy baja.

Comorbilidad

Enfermedad o condición asociada que puede modificar el tratamiento y/o influir en el pronóstico del paciente.

Educación diabetológica para el automanejo (EDAM)

Proceso continuo de adquisición de conocimientos, habilidades y cambios de actitud para el manejo de la enfermedad por la persona con diabetes mellitus, en el marco de un currículum estructurado.

Ejercicio

Es la actividad física planeada, estructurada y repetida que se realiza para mejorar o mantener uno o más aspectos de la aptitud física.

Entrevista motivacional

Método de asesoramiento dirigido y centrado en el paciente, que se utiliza para incrementar la motivación y facilitar el cambio.

Enfermedad Renal Crónica

Afectación de la función renal de larga duración (más de 3 meses) evidenciado por daño renal y/o caída de la filtración glomerular. Es generalmente asintomática y requiere de una pesquisa específica basada en niveles de creatinina plasmática e indicadores urinarios.

Enfermedad Crónica no Transmisible (ECNT)

Se denomina así a las enfermedades no infecciosas de larga duración cuya evolución es generalmente lenta. Se hace referencia principalmente con este término a las enfermedades vasculares (cardíacas, cerebrales, periféricas), la diabetes, el cáncer y la enfermedad respiratoria crónica. Comparten como factores de riesgo la alimentación inadecuada, el sedentarismo, el uso nocivo de alcohol y la exposición al tabaco.

Fuerza de una recomendación

Significa hasta qué punto podemos confiar en que poner en práctica una recomendación conllevará más beneficios que riesgos. RECOMENDACIÓN FUERTE (RECOMIENDA): el beneficio es claramente superior a los riesgos y costos; se aplica a la mayoría de los pacientes; la mayoría de las personas querrían recibir la intervención; puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones. RECOMENDACIÓN CONDICIONAL/OPCIONAL (SUGIERE): se balancean con menor margen los riesgos y beneficios (ej. fármacos), o la evidencia no lo muestra con consistencia (ej. intervención); la mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad; implica ayudar a los pacientes a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención pero muchos podrían no aceptarla; al instituir políticas plantear la discusión con la participación de todos los interesados.

Índice de Masa Corporal (IMC)

Es una medida antropométrica que permite a través de una fórmula matemática establecer el grado de corpulencia de una persona, se calcula: peso en kilogramos dividido la altura en metros al cuadrado. $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$.

Motherhood statement

Son recomendaciones primordiales que representan procedimientos necesarios y estándares del proceso de atención, para las que no puede ser posible calificar la calidad de la evidencia, por ejemplo ante la imposibilidad de realizar estudios que evalúen la intervención (ejemplo: no es factible realizar un ensayo clínico para medir la utilidad de corregir las hipoglucemias porque implicaría dejar al grupo control sin recibir la intervención).

Obesidad

Es un problema de salud epidémico, metabólico, crónico, heterogéneo y estigmatizado, caracterizado por un aumento de la grasa corporal cuya distribución y magnitud condicionan la salud del individuo. Se cuantifica objetivamente a partir del IMC igual o mayor a 30 kg/m².

Obesidad mórbida (obesidad grave u obesidad clase III)

Término utilizado para la obesidad con un IMC igual o mayor a 40 kg/m² o igual o mayor a 35 kg/m² en presencia comorbilidades significativas o discapacidad grave a causa del exceso de peso.

Sobrepeso

Aumento de la grasa corporal que se cuantifica objetivamente con un IMC entre 25 y 29,9 kg/m².

Acerca de esta guía de práctica clínica

Esta guía de práctica clínica se presenta como un documento matriz y de consulta a partir del cual se desarrollarán versiones abreviadas, otros aplicativos de implementación, materiales para pacientes y diseño de actividades para los talleres. La misma presenta los aspectos más relevantes de los marcos de traspaso, de la evidencia a la recomendación (marcos GRADE EtD: Evidence to Decision) que tuvo en cuenta el panel para definir la fuerza y dirección de cada recomendación. Este y todos los materiales derivados de la guía son de acceso y uso libre, citándolos adecuadamente, y estarán disponibles en la página web www.argentina.gob.ar o solicitándolos al correo electrónico serviciossaludent@msal.gov.ar

Modo de citar la presente GPC: Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, 2019. Buenos Aires, Argentina.

Fundamentación



La presente publicación fue escrita usando mayormente el masculino como genérico, para evitar la sobrecarga gráfica que implica indicar los diferentes géneros en cada nominación. Por favor, léase esto sólo como una simplificación gráfica, ya que promovemos la igualdad de género en todas sus manifestaciones. Asimismo, si bien usamos mayoritariamente "persona", para referirnos a la persona con diabetes, en ocasiones, usamos el término "paciente" como referencia a sus derechos en relación con los profesionales e instituciones de salud enmarcados en la ley 26.529/09, para facilitar la comprensión.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la falta o insuficiente producción de insulina pancreática, lo que genera hiperglucemia. Su forma más frecuente es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), caracterizada por la producción insuficiente de insulina y la incapacidad del organismo de utilizarla de manera efectiva (insulinorresistencia). El desarrollo de DM2 se asocia comúnmente con obesidad, alimentación inadecuada, actividad física insuficiente, hipertensión arterial, dislipemia, entre otros[1,2]. Todo esto sumado a su lenta aparición conduce a un mayor riesgo cardiovascular, desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, deterioro de la calidad de vida y muerte prematura[3].

Según la IDF, en el 2019 fallecieron en el mundo 4.2 millones de personas de 20 a 79 años como consecuencia de la diabetes y sus complicaciones[4]. En Argentina, anualmente se registran alrededor de 9.000 muertes vinculadas a diabetes y el 72,4% de las mismas ocurren entre los 55 y 84 años[5].

Según datos de la 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR, 2018), la prevalencia de glucemia elevada o diabetes por autorreporte en la población adulta aumentó de 9,8% a 12,7% respecto de la edición anterior. Este aumento significativo está en consonancia con el marcado crecimiento del exceso de peso, uno de los principales factores de riesgo para desarrollar diabetes y que hoy alcanza al 61,6% de la población[6].

Entre las complicaciones propias de la diabetes, la retinopatía es una de las principales causas de ceguera, causando el 2,6% de los casos mundiales, siendo en nuestro medio la segunda causa[7,8]. Se estima que el 25% de las personas con diabetes mellitus desarrollará una herida o úlcera de pie a lo largo de su vida y su consecuencia más lamentable, la amputación, es

unas 20 veces más frecuente en las personas con diabetes mellitus que en la población general[9][10]. A su vez, la nefropatía diabética es la primera causa de enfermedad renal crónica terminal e ingreso a diálisis y trasplante en nuestro país[11].

Por otro lado, el adecuado control glucémico junto al control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que suelen asociarse (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo y sedentarismo), enlentece la progresión de la nefropatía y retinopatía y disminuye las complicaciones macrovasculares.

La presente Guía de Práctica Clínica (GPC) Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo, 2 es impulsada y realizada por la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles, del Ministerio de Salud de la Nación, en el marco de la Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles con el propósito de contribuir a su prevención y disminuir la morbimortalidad asociada a esta patología, facilitando al equipo de salud las herramientas necesarias para detectar adecuadamente la enfermedad e instituir su tratamiento en el ámbito ambulatorio.

¿Por qué y para qué una GPC?

Una GPC es un conjunto de recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática y basadas en la mejor evidencia científica disponible, cuyo propósito es facilitar al equipo de salud y a los pacientes a tomar decisiones respecto a los cuidados de salud más apropiados para circunstancias clínicas específicas[12][13][14]. Su objetivo es intentar minimizar la variabilidad inadecuada de la práctica y en consecuencia mejorar los resultados clínicos obtenidos. La variabilidad inadecuada en la práctica clínica se refiere a evaluar o tratar de distinta manera a personas con condiciones similares, dando como efecto la sobre o la subutilización de recursos y la exposición de pacientes similares a evaluaciones o tratamientos de variada y distinta eficacia o a riesgos o costos innecesarios[12][13][14].

Con el propósito de disminuir esta variabilidad, el Ministerio de Salud de la Nación Argentina elabora GPC de alto rigor metodológico, adaptadas al contexto local, que contribuyen a mejorar la seguridad de los pacientes, reducir retrasos diagnósticos y evitar daños del sobrediagnóstico y sobretratamiento.

Las GPC constituyen verdaderas herramientas de mejoramiento de la calidad de atención cuando su elaboración es resultado de un proceso interdisciplinario, con rigurosidad metodológica e independencia editorial, y con consenso interno y externo posterior a su elaboración. Así, una GPC colabora en reducir el uso de intervenciones innecesarias, ineficaces o dañinas, en facilitar el tratamiento de los pacientes con el máximo beneficio y en dis-

minuir al mínimo el riesgo de daño, a la vez que orienta sin sustituir el juicio clínico del profesional actuante en cada caso[12].

Propósito y objetivos

Esta GPC tiene como propósito sistematizar las prácticas preventivas, de detección temprana, diagnósticas, terapéuticas, de control y seguimiento de la DM2 principalmente en el primer nivel de atención (PNA) de nuestro país, con la finalidad de contribuir a disminuir la morbimortalidad asociada a la misma.

Objetivo general

Ofrecer recomendaciones basadas en evidencia de la mejor calidad disponible sobre prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DM2, principalmente en el PNA, adaptadas al marco local, haciendo énfasis en la prevención/disminución de la progresión de complicaciones crónicas, y en la seguridad.

Objetivos específicos

- Identificar las intervenciones efectivas para la prevención de la DM2.
- Establecer la utilidad de estrategias de cribado como herramienta para la detección y diagnóstico temprano de la DM2.
- Evaluar la utilidad de la educación diabetológica.
- Definir las metas de control glucémico según las características de las personas con DM2.
- Evaluar las intervenciones de estilo de vida y farmacológicas efectivas para el tratamiento de las personas con DM2.
- Valorar la utilidad del automonitoreo glucémico según las intervenciones terapéuticas.

Población beneficiaria

La guía se dirige a personas de 18 o más años de edad, con o sin diagnóstico de DM2, en el marco de la atención ambulatoria asistida principalmente en el PNA, independientemente del subsistema de salud al que pertenezca.

Usuarios de la guía

Esta guía está dirigida principalmente a los profesionales con actividad asistencial en el primer nivel de atención: médicos (generalistas, de familia, clínicos) y otros integrantes del equipo de salud (nutrición, enfermería, agentes

sanitarios u otros); estudiantes de grado de todas las carreras vinculadas a salud; proveedores, administradores y financiadores de servicios de salud; y funcionarios de la salud pública.



Esta guía se complementa con otras GPC y documentos de la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles y otros lineamientos del Ministerio de Salud de la Nación. Aquí se presentan como recomendaciones extrapoladas (REx):

- Los mensajes favorecedores de una **alimentación saludable** acorde a las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA)[15].
- Recomendaciones de la GPC Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en adultos, ya que el manejo de la **obesidad**, es fundamental en el tratamiento de la diabetes[16].
- Recomendaciones de la GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. El manejo del **tabaquismo** es clave, por ser factor de riesgo de desarrollo de diabetes y de peor evolución de la DM2[17].
- **Inmunizaciones:** se brindan los lineamientos de la Dirección de Control de Enfermedades Infecciosas (DiCEI) y el esquema del calendario nacional de vacunación.



La guía NO cubrirá los siguientes aspectos clínicos o poblaciones:

- El manejo de las complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes (ej. cetoacidosis diabética, síndrome hiperosmolar hiperglucémico).
- Las directrices para otros niveles de atención (ej. internación, diálisis, etc.).
- El manejo específico de las complicaciones en pacientes con diagnóstico de DM2, como por ejemplo enfermedad renal crónica en estadios avanzados (categoría G4 o G5 según filtrado glomerular y/o albuminuria A3 -mayor a 300 mg/gr-), IAM, ACV y otros.
- Personas con otros tipos de diabetes: diabetes mellitus tipo 1, diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), diabetes gestacional/pregestacional y la diabetes consecutiva a otras causas.



En otra etapa, se abordará:

- Prescripción de evaluaciones y pruebas para la detección temprana de complicaciones microvasculares: retinopatía (fondo de ojo), nefropatía (albuminuria, filtrado glomerular), neuropatía y pie diabético, y aspectos de su manejo adecuado en el PNA.
- Tratamiento de úlceras del pie diabético y de la neuropatía dolorosa acorde al PNA.
- Prescripción de estatinas y ácido acetil salicílico.

Actualización

Esta guía será revisada dentro de los 5 años de su realización o cuando la actualización de la evidencia justifique adelantar dicho proceso, acorde a los estándares del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, en consonancia con los lineamientos *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Metodología

La presente Guía se realizó mediante el mecanismo de adaptación de guías, que se enmarca en los estándares metodológicos del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica y del sistema GRADE[13][14][18].

El equipo elaborador fue conformado por un grupo interdisciplinario de la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles (DNAI-ENT) que incluyó: expertos temáticos del Programa Nacional de Prevención y Control de las Personas con Diabetes Mellitus, expertos en metodología de la investigación y representantes de las profesiones a las que va dirigida la guía (potenciales usuarios).

Una vez establecidos los alcances y objetivos se elaboraron las preguntas clínicas (PC) relevantes, utilizando el esquema paciente/problema, intervención, comparación, outcome/resultado o desenlace (PICO). Las mismas fueron priorizadas mediante la aplicación de una matriz de criterios ponderados (Anexo 1).

El panel de consenso se conformó con representación de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas y regiones del país quienes firmaron una declaración para la valoración de potenciales conflictos de intereses (Anexo 2).

La búsqueda sistemática se realizó en forma independiente por dos expertos en metodología con período de búsqueda de 2013 a 2019. La calidad de veintiséis GPC identificadas fue ponderada por dos evaluadores para los veintitrés criterios de la Colaboración AGREE. Aquellas GPC cuyo puntaje superaron al 70% en "rigor en la elaboración" y fueron mayores al 30% en los restantes, fueron utilizadas como insumos de esta guía. Así, las nueve GPC seleccionadas fueron analizadas en su pertinencia con una escala de concordancia respecto a la población, el ámbito y las intervenciones abordadas por estas y la propia en elaboración (Anexo 3).

Se complementó la evidencia con la búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis (RS-MA) con período de búsqueda 2014-2019 que fueron analizados con según criterios GRADE (Anexo 3).

Se elaboraron síntesis de evidencias de los documentos seleccionados (GPC, RS-MA) para cada pregunta clínica y tablas con los resúmenes de los

hallazgos, denominadas tablas SoF por su sigla en inglés de *summary of findings*.

Las recomendaciones se elaboraron como respuesta a las PC a partir del perfil de evidencia y tablas SoF conforme a un marco de Traspaso de la Evidencia a la Recomendación (del inglés *“Evidence to Decision”* -EtD-). En el marco implementado, cada recomendación fue evaluada en relación a la calidad de la evidencia que la sustenta; el balance entre los beneficios y los riesgos; la aceptación de los pacientes y el impacto en los recursos para así quedar conformada la fuerza y dirección de las mismas (Anexo 4 y 9).

El consenso formal se trabajó en una etapa inicial a distancia y finalmente de manera presencial con la técnica de Grupo Nominal en una reunión plenaria el 8 de agosto de 2019. En el caso de las recomendaciones condicionales se usó la técnica Delphi-RAND para evaluar su apropiabilidad (Anexos 4 y 9).

Las recomendaciones claves fueron seleccionadas por consenso formal por el panel federal de implementación, integrado por los referentes de los programas de diabetes de los ministerios de salud de las 23 provincias de la Argentina y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y están señaladas con un asterisco (*) junto a la numeración. De ellas, se tomarán las que servirán de seguimiento de la implementación (Anexo 5 y 7).

El proceso se completó con la revisión externa de líderes de opinión de renombre, los miembros del panel federal y público general con especial interés en pacientes con DM2 (Anexo 5). El equipo elaborador realizó la evaluación de los factores intrínsecos a la redacción y elaboración para evaluar facilitadores o barreras para su aplicación con el instrumento GLIA (*GuideLine Implementability Appraisal*).

Figura 1. Proceso de elaboración de la Guía



Recomendaciones de prevención, diagnóstico y tratamiento de la DM2

AQUÍ SE PRESENTAN TODAS LAS RECOMENDACIONES.
LAS RECOMENDACIONES CLAVE SE SEÑALAN CON UN ASTERISCO (*).

RECOMENDACIÓN FUERTE/RECOMIENDA

El beneficio es claramente superior a los riesgos y costos; se aplica a la mayoría de los pacientes; la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL/SUGIERE

Se balancean con menor margen los riesgos y beneficios (ej. fármacos), o la evidencia no lo muestra con consistencia (ej. intervención), o la mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad; implica ayudar a los pacientes a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención pero muchos podrían no aceptarla, o al instituir políticas plantear la discusión con la participación de todos los interesados.

Rastreo y diagnóstico

Los criterios **diagnósticos de diabetes** son:

- **Glucemia plasmática en ayunas (GPA):** dos determinaciones con valores iguales o mayores a 126 mg/dl, realizadas en 2 días distintos.
- **Glucemia medida al azar:** una determinación de glucemia plasmática con valor mayor o igual a 200 mg/dl más la presencia de síntomas cardinales de diabetes (pérdida de peso, poliuria, polidipsia, polifagia).
- **Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG75):** dos determinaciones de glucemia plasmática dos horas después de una carga oral con 75 grs de glucosa anhidra disueltos en 375 ml de agua, igual o mayor a 200 mg/dl realizadas en dos días distintos.
- **Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) estandarizada:** dos determinaciones con valores iguales o mayores a 6,5% realizadas en dos días distintos.

Condicional

Calidad de evidencia

baja

1

Se sugiere realizar glucemia plasmática en ayunas para mejorar la detección de diabetes mellitus tipo 2 (DM2):

- en población general a partir de los 45 años,
- en menores de 45 años que presenten al menos 1 factor de riesgo.

Si el resultado es normal, repetir cada 3 a 5 años o más frecuentemente según criterio médico.

Comentario R1

→ El riesgo promedio de desarrollar DM2 aumenta un 0,7% por año en las personas con niveles normales de glucemia y un 5 al 10% por año en las que presentan glucemia alterada en ayunas (GAA) o tolerancia a la glucosa alterada (TGA) -prediabetes-. Aquellas con GAA y TGA simultáneamente, presentan el doble de probabilidades de desarrollar DM2, respecto a tener una sola de dichas condiciones. En 3 a 5 años, alrededor del 25% de las personas con prediabetes evolucionan a DM2, el 25% retorna a un estado normal y el 50% restante permanece en el estado prediabético.

→ La efectividad de realizar pruebas de rastreo en asintomáticos a nivel poblacional anticipa la identificación de DM2 unos 4,6 años con media de edad entre 55 y 64 años. Sin embargo, el rastreo no logró demostrar reducir la mortalidad ni eventos macro o microvasculares, con seguimiento de hasta 10 años.

Se consideran factores de riesgo (FR) para desarrollar DM2: edad mayor a 45 años, mujeres con antecedentes de diabetes gestacional o macrosomía fetal, TGA, GAA, sobrepeso/obesidad, familiar de primer grado con DM2, inactividad física/sedentarismo, enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP, colesterol HDL menor de 35 mg/dl o triglicéridos mayores de 250 mg/dl), tabaquismo, síndrome de ovario poliquístico.

→ El FINDRISC es un instrumento útil para identificar personas con alto riesgo de desarrollar DM2. Puede ser aplicado por el equipo de salud o autoadministrado. Consta de 8 variables (edad, índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal, actividad física, consumo de frutas y verduras, uso de antihipertensivos, antecedentes de glucemia elevada, historia familiar de diabetes) que se relacionan con la probabilidad de desarrollar diabetes a 10 años, su puntaje va de 0 a 26 puntos[19]. PUNTO DE CORTE SUGERIDO para realizar medición de glucemia: 12 puntos [20]. Para ampliar ver sección: *“Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones”*.

Marco GRADE-EtD R1

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que si bien el rastreo no reduciría la mortalidad (HR 1,06 IC95% 0,9 a 1,25), el beneficio de adelantar el diagnóstico supera a los riesgos. Consideró que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y que su costo es aceptable. Acordó con el punto de corte de edad de 45 años propuesto, teniendo en cuenta: el incremento de la prevalencia de DM2 según edad (18 a 24 años: 2,5% / 25 a 34 años: 5,0% / 35 a 49 años: 8,8% / 50 a 64 años: 18,6% / 65 y más años: 21,1%), el aumento marcado de la prevalencia de obesidad entre la tercera y cuarta ENFR (20,8% y

25,3% respectivamente) que avizora un aumento de prevalencia de DM2 en poblaciones más jóvenes en los próximos años y la proporción considerable de personas que presentan complicaciones de la enfermedad al momento del diagnóstico. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Condicional

Calidad de evidencia

moderada

2

en
contra

La hemoglobina A1c (HbA1c) presenta baja sensibilidad como prueba de diagnóstico de DM2, asociada a mayor costo, menor disponibilidad y falta de estandarización en la mayor parte de los efectores de nuestro medio.

Se sugiere no utilizar la HbA1c como prueba inicial para la detección de DM2.

Marco GRADE-EtD R2

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que la HbA1c no aporta beneficio comparado con glucemia plasmática en ayunas (GPA), la cual presenta sensibilidad similar usando como método de referencia la PTOG75 (se superponen los intervalos de confianza-IC95%-): GPA 126 mg/dl: S=56% (IC95% 36,6 a 73,8); HbA1c 6,5%: S=68,4% (IC95% 46,6 a 84,3). A su vez la glucemia plasmática es más reconocible por los pacientes, está ampliamente disponible y es de bajo costo. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional en contra.

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

3

*

Ante alteraciones de la glucemia plasmática en ayunas (GPA), se recomienda una segunda prueba para detección de casos de DM2. Si presenta:

- Glucemia alterada en ayunas (GAA: 110 a 125 mg/dl sin factores de riesgo o 100 a 125 mg/dl con factores de riesgo para DM2): solicitar PTOG75 de forma preferencial o GPA periódicas.
- GPA igual o mayor de 126 mg/dl: repetir GPA.
- Glucemias discordantes (una GAA y una glucemia normal): solicitar PTOG75 de forma preferencial o GPA periódicas.
- Glucemias discordantes (una determinación de GPA igual o mayor a 126 mg/dl y una GPA normal): repetir GPA o bien PTOG75.

Marco GRADE-EtD R3

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los beneficios de la confirmación diagnóstica superan a los riesgos. Considerando los criterios diagnósticos, la GPA sería preferida ante glucemia igual

o mayor a 126mg /dl y la PTOG75 ante GAA. Acordó con amplio consenso que la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención y que los costos son aceptables. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

El 100% de los referentes provinciales consideró que esta recomendación es muy relevante, el 71% que es fácil de implementar y ninguno la calificó difícil de implementar, por lo que quedó seleccionada como **RECOMENDACIÓN CLAVE**.

Condicional

Calidad de evidencia

moderada

4

En el caso de presentar limitaciones prácticas o clínicas para realizar PTOG75, se sugiere considerar como alternativa, la HbA1c estandarizada para confirmación del diagnóstico de DM2, ante:

- GAA: 110 a 125 mg/dl sin factores de riesgo ó 100 a 125 mg/dl con factores de riesgo para DM2;
- glucemias discordantes: una GAA o un registro de glucemia igual o mayor a 126 mg/dl; más una glucemia normal.

Marco GRADE-EtD R4

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que la disponibilidad de la HbA1c estandarizada es muy escasa, presenta mayor costo y su utilidad para el diagnóstico es limitada en la mayoría de los casos. Sin embargo ante limitaciones prácticas o clínicas de realizar PTOG75, la HbA1c estandarizada podría ser una alternativa para la confirmación diagnóstica y algunos pacientes la podrían preferir. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Comentario R2-R4

- La DM2 se diagnostica por diferentes criterios según la prueba utilizada: glucemia plasmática en ayunas, glucemia al azar con síntomas, HbA1c o PTOG75 (ver cuadro 1 sección: "Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones").
- El método de diagnóstico preferencial es la glucemia plasmática en ayunas, siendo considerada la PTOG75, el método de referencia. La GPA y la HbA1c presentan una baja sensibilidad (S) y una aceptable especificidad (E) para diagnóstico de DM2 con superposición de los intervalos de confianza (IC95%):
 - GPA 126 mg/dl: S=56% (IC95% 36,6 a 73,8) y E=97,9% (IC95% 91,6 a 99,5)
 - HbA1c 6,5%: S=68,4% (IC95% 46,6 a 84,3) y E=95,9% (IC95% 85,4 a 98,9)

Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c)

- La HbA1c es la fracción más estable de la hemoglobina glicosilada. La glucosa en sangre forma una unión no enzimática e irreversible con la hemoglobina (glicación) a lo largo de la vida del glóbulo rojo (GR). El GR es libremente permeable a la glucosa y presenta vida media constante, por lo que la glicación ocurre a una velocidad directamente proporcional a la concentración de glucemia. El nivel de HbA1c en sangre es contribuido por todos los GR circulantes, desde el más antiguo (120 días de vida) hasta el más joven, siendo un promedio "ponderado" de los niveles de glucosa en sangre de los 120 días anteriores. Por esto se considera el método más apropiado para el seguimiento del control glucémico.
- Sin embargo la determinación de HbA1c podría afectarse por distintos factores. *Aumentan la HbA1c*: alcoholismo, deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12, disminución de la eritropoyesis, esplenectomía, hiperbilirrubinemia, uso crónico de opiáceos, etc. *Disminuyen la HbA1c*: administración de eritropoyetina, hierro o vitamina B12, reticulocitosis, hepatopatía crónica, esplenomegalia, etc. *HbA1c variable*: filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1,73m²[21].

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG75)

La PTOG75 es una prueba ambulatoria de sólo dos determinaciones de glucemia plasmática (basal y luego de 120 minutos de una carga de 75 g de glucosa). Su preparación se basa en mantener la actividad física y alimentación habitual, no estar cursando cuadro agudo (fiebre, vómitos, diarrea, traumatismo, etc.) ni presentar trastorno de la absorción, entre otros. No estar recibiendo de manera transitoria medicamentos con corticoides o beta adrenérgicos ni estar comenzando anticoncepción oral. Evitar las 12 hs. previas: gastrocinéticos (mosapride, metoclopramida, domperidona); antidepresivos con efecto anticolinérgico (olanzapina), benzodiazepinas (diazepam, bromazepam, clonazepam), anticolinérgicos. (Ver cuadro 1 criterios diagnósticos y detalles sobre PTOG75 en sección: "Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones").

Prevención

La prevención de la DM2 puede resultar en beneficios significativos, como menor tasa de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, ceguera y muerte prematura.

La aparición de DM2 puede retrasarse o prevenirse mediante una serie de estrategias, que incluyen un programa intensivo de estilo de vida saludable (actividad física, alimentación saludable), reducción de peso en presencia de obesidad, cesación tabáquica y fármacos (metformina).

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

5

En personas con tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o glucemia alterada en ayunas (GAA), se recomienda ofrecer su incorporación a un programa intensivo de estilo de vida saludable (al menos 150 minutos semanales de actividad física de intensidad moderada con consejería y supervisión alimentaria especializada) con el fin de reducir el desarrollo de DM2.

Comentario R5

- El programa intensivo de estilo de vida saludable evaluado en los estudios fue más efectivo cuando era coordinado por un equipo interdisciplinario especialmente entrenado en entrevista motivacional, y consistía en al menos 6 consultas. Se realizaban encuentros cada tres meses, los mismos podían ser individuales o grupales (hasta 10-15 personas), su contenido incluía recetas de comida saludable, información nutricional, sugerencias de caminatas en el ámbito local y opciones de ejercicio físico. Resultó de utilidad conocer y aprovechar los recursos comunitarios locales a tal fin (plazas saludables, centros de jubilados que incluyan actividad física, bicisendas o ciclovías, otros). La actividad física debía cubrir al menos 150 minutos semanales y ser de intensidad moderada (equivalente a caminata enérgica) en sesiones no más cortas de 10 minutos ni más prolongadas de 75 minutos, con una frecuencia mínima de 3 veces por semana. También se recomendó la realización de actividad física de fortalecimiento muscular dos veces por semana. La educación nutricional estaba orientada a adecuar el plan alimentario para consumir 50% del valor calórico total de hidratos de carbono, 30% de grasas con menos del 10% de grasas saturadas y 20% de proteínas, aumentar el consumo de fibra y reducir al mínimo el consumo de alcohol. La meta del programa intensivo de estilo de vida saludable para aquellas personas con obesidad o sobrepeso era reducir un 7% el peso corporal en 12 meses. La intervención evaluada en los estudios fue realizada mayoritariamente por licenciados en nutrición y profesores/licenciados en actividad física. Sin embargo, es razonable extrapolar este resultado para ser aplicado por otros miembros del equipo de salud.

Marco GRADE-EtD R5

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que las intervenciones intensivas que combinan alimentación saludable y actividad física son la estrategia más efectiva para prevenir el desarrollo de DM2 en quienes presentan GAA o TGA. Priorizó los amplios beneficios por sobre los costos y consideró que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor. La DNAI-ENT promueve esta intervención a través de incentivos económicos del Proyecto Proteger.

Condicional

Calidad de evidencia

moderada

6

En personas con tolerancia a la glucosa alterada o glucemia alterada en ayunas que ya implementan un programa intensivo de estilo de vida saludable pero que continúan deteriorando sus valores glucémicos en los siguientes 3 a 6 meses, o bien, en quienes no adhieren a su adopción (negativa, accesibilidad, otros) se sugiere considerar el inicio con metformina 500 a 1700 mg por día, para reducir la incidencia de desarrollo de DM2, salvo contraindicaciones a este medicamento.

Comentario R6

- El programa intensivo de estilo de vida saludable reduce con mayor eficacia el desarrollo de DM2 que la prescripción farmacológica y genera beneficios en otros aspectos de la salud como en la calidad de vida. Iniciar con dosis bajas de metformina (500 mg/día) con aumento progresivo de la misma según tolerancia. Los resultados de estos estudios fueron obtenidos con un seguimiento de 3 años. Aquellas personas con tolerancia a la glucosa alterada menores de 60 años o con IMC>35 kg/m² podrían tener un mayor beneficio.

Marco GRADE-EtD R6

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró, que en esta subpoblación, el beneficio de prevenir el desarrollo de DM2 supera los efectos adversos de la metformina, que son frecuentes pero leves, y los costos. También consideró que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención aunque algunas podrían dar mayor peso a los efectos adversos. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.



REx
Alimentación
SALUDABLE

Una alimentación saludable asegura la incorporación y aprovechamiento de todos los nutrientes, permite lograr y conservar un peso adecuado, y contribuye a evitar y controlar la DM2, la hipertensión arterial y prevenir los eventos cardiovasculares. Acorde a las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA) se recomienda:

- una alimentación saludable que incluya alimentos de todos los grupos (verduras, frutas, legumbres, cereales integrales, leche, yogur o queso preferentemente descremados, huevos, carnes y aceites) en las diferentes comidas de modo equilibrado priorizando aquellos que sean frescos o estén en su estado natural,
- bajo consumo de sodio (5g de sal por día, equivalentes a 2000 mg de sodio),
- consumo de agua segura (ocho vasos diarios).

Comentario

Ver los 10 mensajes, con sus contenidos explicativos en las "Guías Alimentarias para la Población Argentina" (GAPA)[15].



REx OBESIDAD

La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar DM2 y empeora el control de DM2. Acorde a la GPC Nacional sobre diagnóstico y tratamiento de la obesidad, se recomienda[16]:

- **alentar a todas las personas con obesidad, especialmente a quienes presentan tolerancia a la glucosa alterada (TGA), a que intenten una reducción de peso**, ya que todo descenso de peso trae beneficios para la salud, reduce la incidencia de diabetes, la glucemia en ayunas y genera beneficios en el control de la diabetes y otras comorbilidades asociadas (hipertensión arterial, dislipemia y otras).

Comentario

Los beneficios guardan una relación lineal con el descenso de peso y comprenden, la reducción de la mortalidad global, de la mortalidad por cáncer y por diabetes. De forma práctica se aconseja como objetivo la reducción del 5 al 10% del peso cada 6 a 12 meses respecto al peso inicial de cada persona hasta alcanzar meta.



REx TABACO

El tabaco es un factor de riesgo para desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular mayor. La GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco, recomienda:

- **interrogar** a toda persona que consulta al sistema de salud sobre su consumo de tabaco diario u ocasional (cigarrillo, tabaco mascado, pipas de agua, otros),
- **registrarlo** en la historia clínica en un lugar visible,
- **brindar un consejo** de varios minutos para dejar de fumar a toda persona que fuma, incluso a quien fuma un cigarrillo al día u ocasionalmente,
- **ofrecer ayuda** a quienes están listos para dejar de fumar a través de intervenciones breves integradas a todo motivo de consulta o bien intensivas por personal entrenado con un estilo de atención motivacional, brindando consejería para la modificación del comportamiento y fármacos efectivos para la cesación.

Ya que todas estas intervenciones del equipo de salud incrementan la tasa de cesación.

Comentario

Los fumadores tienen un mayor riesgo (30 a 40%) de desarrollar DM2 respecto a los no fumadores, que aumenta acorde a la cantidad de cigarrillos fumados por día. El tabaquismo causa daño endotelial directo (incluso solo 1 cigarrillo al día o fumar salteado) y es un FRCV tanto independiente como multiplicador de otros como diabetes mellitus, DLP e HTA no tratada. Por ejemplo, si fumar duplica el riesgo, la pre-

sencia simultánea de otro FRCV lo cuadruplica (2x2). La coexistencia de otros dos FRCV con el tabaquismo resulta en aproximadamente ocho veces el riesgo (2x2x2) comparado con personas sin FR. A la vez, todo el caudal de daño del consumo de tabaco resulta totalmente prevenible y el cese reduce los eventos cardiovasculares mayores (ECVM), como la reducción en un 50% del riesgo de IAM en el primer año.

- La exposición al **humo ambiental de tabaco** también se asocia a aumento de ECVM y las leyes que prohíben fumar en espacios cerrados se asociaron a reducción de internaciones en unidades coronarias. Es importante que el equipo de salud recomiende que no se fume en los hogares sin excepciones.

- **La GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco** recomienda tanto las intervenciones breves integradas a otras consultas clínicas, como también las intensivas con personal específicamente entrenado en cesación, tanto en formatos presenciales individuales o grupales, o bien de líneas telefónicas con seguimiento. El estilo motivacional de la atención aumenta tanto el número de intentos como el éxito de cesación. Los fármacos efectivos para dejar de fumar comprenden la nicotina de reemplazo en parches, chicles, comprimidos dispersables y spray nasal; bupropión (150 a 300 mg/día); vareniclina (1 a 2 mg/día). Como fármacos de segunda línea por mayor perfil de efectos adversos, son eficaces la nortriptilina y la clonidina. El cigarrillo electrónico no es una estrategia efectiva para la cesación y está prohibido por la ANMAT desde 2011. Ver más en la GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco [17].

Educación Diabetológica para el Automanejo (EDAM)

La Educación Diabetológica para el Automanejo (EDAM) promueve la participación activa de la persona con diabetes mellitus en el control y tratamiento de la enfermedad. Se caracteriza por ser un proceso continuo de adquisición de conocimientos, habilidades y cambios de actitud para el automanejo de la enfermedad en el marco de un currículum estructurado. Implementa un estilo motivacional con el fin de lograr una colaboración activa de la persona, facilitar la toma de decisiones compartidas, prevenir y tratar complicaciones (ej; hipoglucemias), para así mejorar su estado de salud general y reducir la mortalidad.

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

7

Se recomienda que todas las personas con DM2 reciban educación diabetológica para el automanejo (EDAM) con una duración de 10 a 12 hs, preferentemente dentro del primer año del diagnóstico, de modo individual o grupal (o combinaciones), a cargo de un equipo de salud capacitado, para mejorar el control glucémico, reducir las complicaciones y la mortalidad. Considerar la participación de los cuidadores, cuando las condiciones de salud de la persona así lo requieran.

Marco GRADE-EtD R7

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que la EDAM es un pilar fundamental del tratamiento de la DM2, priorizó los beneficios por sobre los costos y acordó que la mayoría de las personas querían recibir la intervención. En línea con el juicio del panel, la evidencia recabada sobre preferencias muestra que los pacientes valoran positivamente recibir educación y apoyo al automanejo. También evidencia que los pacientes con DM2 experimentan más la necesidad de un automanejo 'activo' en las primeras etapas luego del diagnóstico. En cuanto a la accesibilidad, la DNAI-ENT promueve esta intervención a través de incentivos económicos del Proyecto Proteger y el Programa Sumar. A su vez ofrece un curso virtual de acceso libre y gratuito dirigido al equipo de salud sobre educación para el automanejo de enfermedades crónicas. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Condicional

Calidad de evidencia

moderada

8

Se sugiere implementar un refuerzo (2 a 4 horas) de educación diabetológica para el automanejo (EDAM):

- luego de haber transcurrido un año de finalizado el programa inicial de educación diabetológica,
- cuando no se logren las metas de control glucémico preestablecidas,
- en cada intensificación del tratamiento,
- cuando el profesional tratante lo considere necesario,

para brindar soporte y refuerzo a las habilidades aprendidas, mejorar el control glucémico, reducir las complicaciones y la mortalidad.

Marco GRADE-EtD R8

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada, consideró que los beneficios superan a los costos y la mayoría de las personas querían recibir la intervención. Los referentes provinciales aportaron información sobre la accesibilidad actual a la EDAM en el país y, si bien consideran que es una intervención muy relevante, requiere contar con personal capacitado y tiempo protegido para su aplicación, y en algunas provincias su desarrollo es incipiente; por ello se priorizaron las 10 horas de EDAM iniciales por sobre el refuerzo. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

COMENTARIO R7 y R8

- Resulta importante implementar la EDAM tempranamente, dentro del año del diagnóstico o lo antes posible en aquellas personas que no la hayan recibido. La EDAM grupal, suele organizarse en sesiones presenciales de 90 a 120 minutos, con frecuencia semanal.
- Requiere de un currículum estructurado con objetivos de aprendizaje preestablecidos, con contenidos basados en evidencia científica actualizada (ej. GPC), y basarse en una estrategia pedagógica participativa.
- Los objetivos de aprendizaje se adaptan según el grupo etario, el nivel de conocimiento de la diabetes, la presencia de comorbilidades y el nivel educativo y socioeconómico de la persona. Se propone que la estrategia pedagógica esté basada en una modalidad interactiva, complementada con material impreso, ejercicios prácticos, contenido audiovisual, estrategias para la colaboración con el proceso de toma de decisiones, la aplicación de técnicas orientadas a la resolución de problemas y el logro de cambios en el comportamiento y mantenimiento de los mismos en el tiempo.

Los objetivos y tópicos comprenden:

- Incorporación de conocimientos acerca del mecanismo de producción de la DM2, estrategias de control clínico y metabólico, opciones de tratamiento (farmacológico y no farmacológico) y valoración y abordaje de los factores de riesgo cardiovascular.
- Pautas favorecedoras de la adopción de un estilo de vida saludable (actividad física, alimentación saludable, no fumar, ambientes libres de humo, reducción sostenida de peso en caso de sobrepeso/obesidad, reducción del consumo de alcohol y otros).
- Adherencia al tratamiento acordado.
- Prevención, detección y tratamiento de complicaciones agudas y crónicas.
- Cuidados de los pies.
- Entrenar en automonitoreo de la glucemia (AMG) a quienes lo requieran (por ejemplo uso concomitante de insulina) con interpretación de resultados y toma de decisiones, manejo de hipoglucemia, hiperglucemia, ejercicio físico y situaciones especiales como, viajes, infecciones, etc. Desarrollar estrategias personalizadas para abordar preocupaciones de la persona con DM y temas que impacten en su contexto psicosocial.
- Técnica de aplicación de insulina y conservación de la misma a quienes lo requieran.
- Plan de vacunación.

Equipo interdisciplinario capacitado en EDAM, entre ellos: médicos, profesionales de enfermería, licenciados en nutrición, psicólogos, kinesiólogos, licenciado en actividad física, farmacéuticos, agentes de salud, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales. Evaluar periódica y objetivamente los resultados obtenidos. Al evaluar la educación tener en cuenta: área de conocimientos, de actitudes y de habilidades.



REx VACUNACIÓN

Vacunas contra gripe y neumonía

La Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Nación recomienda en todas las personas con DM2:

- **Vacunación antigripal anual** con el propósito de reducir las complicaciones, hospitalizaciones, muertes y secuelas ocasionadas por el virus influenza en esta población de riesgo.

La diabetes mellitus se considera un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones, hospitalizaciones, secuelas y muerte por virus Influenza. Aplicar idealmente antes del comienzo del invierno que es cuando ocurre la mayor circulación del virus influenza. No obstante si la situación epidemiológica nacional y local lo indica, debe continuarse hasta que la circulación viral cese.

- **Vacunación antineumocócica**

- 1ra dosis: vacuna conjugada 13 valente (VCN13).
- 2da dosis: vacuna polisacárida 23 valente (VPN23) al año de la primera dosis de VCN13.

Para aquellas personas que hayan comenzado el esquema de vacunación antes de los 65 años, se recomienda un único refuerzo de la VPN23 a partir de los 65 años respetando el intervalo mínimo de 5 años con la última dosis de VPN23.

En personas que recibieron como 1ra dosis VPN23, aplicar VCN13 con intervalo mínimo de 12 meses y el refuerzo de VPN23 a partir de los 65 años (respetando intervalo mínimo de 12 meses con VCN13 y 5 años con VPN23).

Para más información, consultar

argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/manuales-lineamientos

Metas de control glucémico

La prevención y el control de las complicaciones de la DM2 muy probablemente dependan tanto del control glucémico como del control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). La HbA1c es una variable clínica cuya elevación sostenida se relaciona principalmente con el desarrollo de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía). En cambio, la prevención de las complicaciones macrovasculares se relaciona con el buen control glucémico y de los FRCV concomitantes (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo y sedentarismo). Para definir la meta de HbA1c es necesario contemplar el balance entre beneficios y riesgos, según: edad, años de evolución de la DM2, presencia de complicaciones y comorbilidades, riesgo de hipoglucemias y expectativa de vida, entre otras variables. Por lo tanto la meta necesita individualizarse en cada persona. Los métodos estandarizados más utilizados son los validados por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP; www.ngsp.org) o la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory (IFCC).

Es importante involucrar a las personas en las decisiones sobre su meta individualizada, alentándolas a lograr el objetivo y mantenerlo.

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

9

En personas con DM2 se recomienda como meta general de control glucémico alcanzar **HbA1c de 7%** para reducir complicaciones microvasculares y probablemente contribuir a la reducción de las macrovasculares.

Comentario R9

→ Estos valores contemplan un buen equilibrio entre prevenir complicaciones y evitar hipoglucemias para la mayoría de las personas con DM2. Metas muy estrictas podrían aumentar la mortalidad.

Marco GRADE-EtD R9

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que la meta general de 7% presenta un buen equilibrio entre los beneficios y los riesgos. Esta meta demostró reducir nefropatía y retinopatía con una mediana de seguimiento de sólo cinco años. La ceguera y la diálisis/trasplante presentan un fuerte impacto en la calidad de vida y en Argentina, actualmente, más de 8500 personas se dializan por nefropatía diabética (700 de las cuales se encuentran en lista de espera para trasplante). Teniendo en cuenta estos datos y a pesar del riesgo de aumento de hipoglucemias, alcanzar una meta de HbA1c cercana al 7% resulta protectora para la mayoría de las personas con DM2. El panel también consideró que los costos no representan un factor determinante y que la mayoría de las personas informadas estarían de acuerdo con la meta propuesta. En la misma línea, la evidencia recabada sobre preferencias de las personas con diabetes, muestra que el control glucémico es uno de los atributos del tratamiento más valorados por los pacientes (priorizando éste por encima de las hipoglucemias) y que la carga del tratamiento que implica esta meta para las personas con DM2 se balancea adecuadamente con los beneficios particularmente cuando son personas jóvenes o con buena expectativa de vida. El panel definió la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Condicional

Calidad de evidencia

moderada

10

En personas con menos de 10 años de evolución de la DM2, expectativa de vida mayor a 10 años, sin comorbilidades ni complicaciones, se sugiere considerar **valores de HbA1c más exigentes a la meta general, cercanos a 6,5%**, mientras no presenten hipoglucemias y solo utilicen antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemias, para alcanzar un mejor balance entre los beneficios y los riesgos.

Comentario R10

→ Los antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemias que aplican a esta recomendación son: metformina, iDPP4, pioglitazona.

Marco GRADE-EtD R10

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que las complicaciones microvasculares requieren un período prolongado de tiempo para desarrollarse, por lo que las personas con menor tiempo de evolución de la DM2 (menos de 10 años), mayor expectativa de vida (más de 10 años),

sin complicaciones microvasculares ni comorbilidades significativas, obtendrán mayores beneficios (en reducción principalmente de nefropatía) con un control más estricto de HbA1c (alrededor de 6,5%) siempre que no presenten riesgo aumentado de hipoglucemias. Los costos no representan un factor determinante y la mayoría de las personas querrán recibir la intervención. En línea con el juicio del panel, la evidencia recabada sobre preferencias de las personas con diabetes, muestra que el control glucémico es uno de los atributos del tratamiento más valorado por los pacientes y que la carga del tratamiento que implica esta meta para las personas con DM2 se balancea adecuadamente con los beneficios en personas con mayor expectativa de vida. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Condicional

Calidad de evidencia
moderada

11

En personas con DM2 que alcancen **valores de HbA1c menores a su meta** individualizada, no experimenten hipoglucemias, y utilicen solo antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemias para lograrlo, se sugiere alentarlos a mantenerse así, para alcanzar un mejor balance entre los beneficios y los riesgos.

Comentario R11

→ Tener en cuenta que existen otras razones posibles para valores bajos de HbA1c, como el descenso brusco de peso o el deterioro de la función renal, que necesitarían ser consideradas.

Marco GRADE-EtD R11

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que el desarrollo de complicaciones microvasculares se relaciona con los valores de HbA1c por lo que en esta subpoblación de pacientes, alcanzar valores de HbA1c menores a su meta se asociaría a un balance positivo entre beneficios y riesgos. Acordó que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y los costos serían aceptables. En línea con el juicio del panel, la evidencia recabada sobre preferencias de las personas con diabetes muestra que el control glucémico es uno de los atributos del tratamiento más valorado por los pacientes. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Condicional

Calidad de evidencia
moderada

12

En personas con DM2 en quienes **metas estrictas de control glucémico no serían apropiadas:**

- personas mayores con **fragilidad** y/o funcionalmente **dependientes**,
- **comorbilidades** significativas,
- **expectativa de vida menor a 10 años**,
- quienes tengan **alto riesgo** de las consecuencias de las hipoglucemias:
 - hipoglucemias severas recurrentes,
 - hipoglucemias desapercibidas,

- dificultad para reconocer o comunicar la presencia de hipoglucemia (ej: capacidad de comprensión disminuida),
- personas que conducen medios de transporte o manejan maquinarias como parte de su trabajo y requieren fármacos con riesgo aumentado de hipoglucemias,

se sugiere considerar **metas más flexibles** que la meta general, con valores de **HbA1c cercanos a 8%**, para alcanzar un mejor balance entre los beneficios y los riesgos.

Comentario R12

- **Fragilidad:** síndrome geriátrico de disminución de la reserva funcional y resistencia a estresores que se asocia a un riesgo aumentado de desarrollo de pérdida de las funciones físicas, cognitivas y psicosociales. Se reconoce clínicamente e incluye combinaciones variables de debilidad, fatiga, pérdida de peso, baja actividad física, deterioro cognitivo, problemas psicosociales, entre otros. En personas mayores de 65 años evaluar fragilidad y función cognitiva para definir la meta de control glucémico.
- **Hipoglucemia desapercibida:** se considera hipoglucemia la presencia de niveles de glucemia plasmática igual o menor a 70 mg/dl. En algunas circunstancias, se encuentran ausentes los síntomas iniciales de hipoglucemia, como sudoración, hambre, hormigueo, temblores, palpitaciones, nerviosismo y ansiedad. La ausencia de estos síntomas impide que la persona advierta en forma temprana la hipoglucemia (hipoglucemia desapercibida) y tome las medidas necesarias para corregirla a tiempo, aumentando el riesgo de evolucionar a hipoglucemia severa. Tienen mayor riesgo de presentar hipoglucemias desapercibidas: personas con más de 15 años de evolución de la diabetes, hipoglucemias frecuentes, control glucémico estricto, tratamiento con betabloqueantes, neuropatía autonómica, entre otros.

Marco GRADE-EtD R12

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que esta subpoblación de pacientes presenta mayor riesgo de efectos adversos del tratamiento (especialmente hipoglucemias) que de desarrollar complicaciones de la enfermedad, por lo que se beneficiarían con metas más flexibles de HbA1c, cercanas al 8%. La evidencia recabada sobre preferencias de los pacientes muestra que la carga del tratamiento que implican metas más exigentes no se balancean adecuadamente con los beneficios cuando son personas de mayor edad o el tratamiento se complejiza. Acordó que los costos no representan un factor determinante y la mayoría de las personas querrían recibir la intervención. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

13 *

En personas con DM2 con enfermedades en etapa terminal y expectativa de vida limitada se recomienda utilizar tratamiento farmacológico solo con el objetivo de evitar hiperglucemias sintomáticas para alcanzar un mejor balance entre los beneficios y los riesgos.

Comentario R13

→ Algunos ejemplos de estas situaciones son la enfermedad oncológica terminal, personas mayores con deterioro cognitivo severo. Este objetivo de evitar hiperglucemias sintomáticas correlaciona con promedio de glucemias de 200 mg/dl y HbA1c cercana a 8,5%.

En personas con valores de HbA1c menores, evaluar desintensificar el tratamiento.

Marco GRADE-EtD R13

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que en esta subpoblación de pacientes los riesgos del uso de antidiabéticos supera a los beneficios y deberían utilizarse sólo para evitar la hiperglucemia sintomática. Acordó que la mayoría de las personas aceptarían esta recomendación. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor. El 84% de los referentes provinciales consideró que esta recomendación es muy relevante, el 83% que es fácil de implementar y ninguno la calificó como no relevante ni difícil de implementar, por lo que quedó seleccionada como **RECOMENDACIÓN CLAVE**.

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

14

En personas con DM2, se recomienda realizar seguimiento con Hemoglobina A1c:

- cada 3 a 6 meses (ajustado a las necesidades individuales) hasta alcanzar metas de control glucémico.
- cada 6 meses en aquellas personas que mantienen meta glucémica y esquema terapéutico estable.

Este seguimiento contribuiría a reducir las complicaciones microvasculares y posiblemente las macrovasculares.

Comentario R14

→ La HbA1c se considera actualmente la principal herramienta para valorar el control glucémico en personas con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la determinación de HbA1c podría afectarse por distintos factores.

→ *Aumentan la HbA1c:* alcoholismo, deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12, disminución de la eritropoyesis, esplenectomía, hiperbilirrubinemia, uso crónico de opiáceos, etc.

→ *Disminuyen la HbA1c:* administración de eritropoyetina, hierro o vitamina B12, reticulocitosis, hepatopatía crónica, esplenomegalia, etc.

→ *HbA1c variable:* filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1,73m².

Considerar además que puede haber variación de valores de HbA1c entre distintos laboratorios de acuerdo al método utilizado.

Marco GRADE-EtD R14

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que la determinación periódica de HbA1c presenta un adecuado balance entre beneficios y riesgos, costo aceptable y la mayoría de las personas la querría recibir. La evidencia recabada sobre preferencias de los pacientes muestra que favorecer el control glucémico es uno de los atributos más valorados del tratamiento. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Condiciona

Calidad de evidencia

moderada

15

En personas con DM2 que presentan condiciones por las cuales la hemoglobina A1c no fuera un método apropiado (ej: deficiencia de hierro o filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1,73m²) se sugiere utilizar en su reemplazo: dosaje de fructosamina o automonitoreo para valorar el control glucémico.

Comentario R15

- Fructosamina: método no válido ante índice de filtrado glomerular estimado (IFGe) < 30 ml/min/1,73m², y/o alteraciones en la concentración de la albúmina sérica. Valores de HbA1c de 7% correlacionan con valores de fructosamina de 287,5 μmol/L [22].

Marco GRADE-EtD R15

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que si bien la fructosamina presenta un adecuado balance entre beneficios y riesgos, su utilidad es limitada ya que comparte con la HbA1c algunas de las situaciones en las que su determinación podría verse afectada (ej. IFGe <30 ml/min/1,73m²). A su vez acordó que el AMG también es una alternativa para esta subpoblación, que si bien presenta limitaciones, las personas con DM2 ya están familiarizadas con el mismo. El panel consideró que los beneficios para esta subpoblación justifica el uso de recursos y ambas opciones podrían ser aceptables para los pacientes. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Tratamiento

La terapéutica de la DM2 implica un enfoque múltiple que tiene como objetivos tratar y prevenir la hiperglucemia y reducir el riesgo cardiovascular y las complicaciones macro y microvasculares. Esto incluye intervenciones para favorecer un estilo de vida saludable, educación diabetológica para el automanejo, fármacos antidiabéticos y el abordaje de los factores de riesgo y comorbilidades asociadas. Las múltiples circunstancias de las personas con DM2, pueden requerir que los objetivos terapéuticos y los tratamientos farmacológicos sean individualizados.

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

16

Se recomienda a todas las personas con DM2, adherir siempre a un estilo de vida saludable, incluyendo al menos 150 minutos semanales de actividad física de intensidad moderada, alimentación saludable y no fumar, para contribuir con el control glucémico y de los factores de riesgo asociados.

Comentario R16

- Las estrategias de implementación de esta recomendación siguen los lineamientos explicitados en el comentario de la recomendación de prevención. Ver anexos de actividad física y alimentación, y REx de alimentación, obesidad y tabaco.

Marco GRADE-EtD R16

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los beneficios de las intervenciones de un estilo de vida saludable superan ampliamente a los riesgos. También consideró que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y que los costos son aceptables. Sin embargo de acuerdo a la evidencia recabada sobre preferencias de las personas con diabetes, el cambio en el estilo de vida es uno de los aspectos de la enfermedad que más impactan en su vida diaria. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Se presentan 3 secuencias de tratamiento:

1. Una primera, la más generalizada, en quienes no presentan síntomas de hiperglucemia al momento del diagnóstico.
2. Una intensificación particular en quienes presentan enfermedad cardiovascular establecida.
3. Una secuencia de tratamiento en quienes presentan hiperglucemia sintomática al momento del diagnóstico.

1. Tratamiento inicial en personas sin hiperglucemia sintomática

Condicional

Calidad de evidencia

baja

17

Se sugiere considerar el inicio del tratamiento de DM2 solo con estilo de vida saludable en aquellas personas con diagnóstico reciente, que así lo prefieran, presenten valores de HbA1c cercanos a su meta individualizada y no presenten complicaciones micro ni macrovasculares, para lograr el control glucémico.

Comentario R17

- Se consideran valores cercanos a la meta de HbA1c aquellos de hasta 1,5% por encima de la misma (ejemplo: con meta de 7%, hasta 8,5%). El estilo de vida saludable incluye ejercicio físico, educación diabetológica, alimentación saludable (ver REx y R7 y 8). Proponerlo por un período de tres a seis meses y siempre que se consiga y mantenga un adecuado control glucémico, continuarlo como único tratamiento.

Marco GRADE-EtD R17

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los beneficios de la intervención, en esta subpoblación de pacientes, supera a los riesgos mientras se alcancen y sostengan las metas de control glucémico. Sin embargo consideró que en la práctica solo un pequeño porcentaje de personas logran sostenerlo en el tiempo. También consideró que sería aceptable para esta subpoblación de pacientes y los costos serían razonables. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

18 *

En personas con DM2, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con metformina (cuando no presenten contraindicaciones), para lograr el control glucémico, reducir el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y probablemente reducir la mortalidad.

Comentario R18

- Dosis sugerida: 500 a 2550 mg/día.
- Efectos adversos:

- Síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia y dolor abdominal) son los efectos adversos más frecuentes. Con el objetivo de disminuirlos, iniciar con una dosis de 500 mg/día después de la cena e ir aumentando lentamente según tolerancia, hasta una dosis máxima de 2550 mg/día dividida en dos o tres tomas. Ante intolerancia digestiva, elegir la dosis que represente el mejor equilibrio entre el efecto antidiabético y los efectos adversos. Otra opción es el uso de formulaciones de liberación prolongada.

- Déficit de vitamina B12.

- Contraindicaciones: insuficiencia cardíaca (aguda-descompensada), insuficiencia hepática, enfermedad renal crónica (IFGe menor de 30 ml/minuto/1,73m²).

Marco GRADE-EtD 18

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que la metformina continúa siendo la droga de inicio en la mayoría de las personas con DM2, ya que es una agente insulinosensibilizador seguro, reduce la HbA1c 1,12%, presenta muy bajo riesgo de hipoglucemias, no favorece el aumento de peso y es de muy bajo costo. Concluyó que los beneficios superan ampliamente a los riesgos, que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y los costos son aceptables. La evidencia recabada sobre preferencias de los pacientes, muestra que si bien las personas con diabetes prefieren fármacos que no ocasionen síntomas gastrointestinales como los que produce la metformina, priorizan el control glucémico y el control en el peso por sobre estos efectos adversos. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

El 96% de los referentes provinciales consideró que esta recomendación es muy relevante, ninguno la calificó como poco relevante y el 100% consideró que es fácil de implementar, por lo que quedó seleccionada como **RECOMENDACIÓN CLAVE**.

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

19

En personas con DM2 que no puedan iniciar terapia farmacológica con metformina (por contraindicación o intolerancia) se recomienda el inicio de tratamiento farmacológico con alguna de las siguientes opciones para lograr el control glucémico, teniendo en cuenta las características clínicas, preferencias individuales, perfil de seguridad y costo, ya que no hay ninguna droga que presente un claro beneficio por sobre otra:

- Sulfonilureas (gliclazida, glimepirida, glipizida).
- Inhibidores de DPP4 (iDPP4: vildagliptina, sitagliptina y linagliptina).
- Meglitinidas (repaglinida).
- Tiazolidinedionas (pioglitazona).

Comentario R19

- Las **sulfonilureas** reducen en promedio la HbA1c 1,5%, tienen bajo costo, riesgo aumentado de hipoglucemias y pueden favorecer el aumento de peso. Las sulfonilureas gliclazida, glipizida y glimepirida presentan menos hipoglucemias severas en comparación con la glibenclamida.
- Los **iDPP4** (vildagliptina, sitagliptina, linagliptina) reducen en promedio la HbA1c 0,69%, tienen moderado costo, bajo riesgo de hipoglucemias y no favorecen el aumento de peso.

Por su perfil de seguridad respecto al bajo riesgo de hipoglucemias y posibilidad de usar en enfermedad renal crónica (ERC) severa, representan una buena opción para personas mayores y/o aquellas que realizan actividades con riesgo de daño para sí mismas o para terceros en caso de presentar hipoglucemias.

Ante ERC: linagliptina (excreción hepatobiliar) no requiere disminución de dosis, mientras que vildagliptina y sitagliptina (excreción renal) pueden ser utilizadas ajustando la dosis al índice de filtrado glomerular estimado (IFGe). Su uso se asocia a un riesgo aumentado de pancreatitis aguda. La *Food and Drugs Administration* (FDA) advirtió sobre su relación con dolor articular, que revierte al suspender el fármaco.

Evitar su uso en insuficiencia cardíaca. La FDA advirtió que saxagliptina y alogliptina (esta última no disponible en Argentina), presentan mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, especialmente en quienes ya tienen enfermedad cardíaca o renal. No está claro si se trata de un efecto de clase.

No utilizar vildagliptina en insuficiencia hepática, ni iniciar cuando las transaminasas hepáticas se encuentran 2,5 veces por encima del valor normal.

- La **repaglinida** reduce la HbA1c 0,1 a 2,1% según la dosis. Tiene bajo costo. Al favorecer la liberación de insulina (de modo más rápido que las sulfonilureas), se prefiere para el manejo de la hiperglucemia postprandial. Su uso se asocia a riesgo aumentado de hipoglucemias (pero menor que las sulfonilureas) y puede favorecer el aumento de peso.

Se administra desde inmediatamente antes hasta 30 minutos previos a la ingesta de comidas con hidratos de carbono.

- La **pioglitazona** reduce en promedio la HbA1c 0,96%. Tiene bajo costo, presenta bajo riesgo de hipoglucemias y puede favorecer el aumento de peso. Se asocia a mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, edemas periféricos y, probablemente, mayor incidencia de fractura ósea y de cáncer de vejiga.

Evitar iniciar tratamiento con pioglitazona en presencia de enfermedad hepática activa o niveles de transaminasas mayores a 2,5 veces el límite superior normal. Suspender si las transaminasas superan 3 veces el límite superior normal. Evitar su uso en insuficiencia cardíaca.

Marco GRADE-EtD R19

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y coincidió en que globalmente no hay claros beneficios de una opción por sobre otra. A su vez consideró que la gran variabilidad clínica que pueden presentar los pacientes justifica la elección individualizada del fármaco para alcanzar el mejor equilibrio entre beneficios y riesgos en cada caso. Asimismo, el panel consideró que podría haber variabilidad respecto de valores y preferencias de los pacientes para la elección del fármaco, por lo que la mayoría estaría de acuerdo con la recomendación. La evidencia recabada sobre preferencias de los pacientes muestra que dentro de los atributos más valorados de los fármacos se encuentran: la vía oral, el costo accesible, el control glucémico, la ausencia de síntomas gastrointestinales, por lo que una decisión informada sería valorada por ellos. Si bien algunas opciones presentan mayor costo que otras, el panel entendió que en cualquier caso los beneficios de la intervención justifican el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y la dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Condiciona**l**

Calidad de evidencia

baja

20

en
contra

Se sugiere no utilizar glibenclamida en personas con DM2, por su mayor riesgo de hipoglucemias comparada con otras sulfonilureas (ej. gliclazida, glimepirida y glipizida).

Comentario R20

→ La glibenclamida podría presentar mayor frecuencia de hipoglucemias e hipoglucemias severas al ser comparada con otras sulfonilureas. Existen otras opciones con eficacia similar y que no representan un aumento desproporcionado en los costos.

Marco GRADE-EtD R20

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que si bien los beneficios de glibenclamida superan a los riesgos, las otras sulfonilureas tendrían una eficacia similar con menor riesgo de hipoglucemias (gliclazida RR 0,74 IC95% 0,59 a 0,92 y glipizida RR 0,60 IC95% 0,40 a 0,92 comparados con glibenclamida). Estimó que la mayoría de los pacientes optarían por otras sulfonilureas, pero algunos que utilicen glibenclamida podrían preferir seguir usándola. Por último consideró que, si bien, las otras sulfonilureas presentan mayor costo, el aumento no sería desproporcionado y la seguridad de los pacientes justifica el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional en contra.

Condiciona**l**

Calidad de evidencia

moderada

21

En personas que al momento del diagnóstico de DM2 presenten valores de hemoglobina A1c mayores a 2% de su meta, SIN síntomas de hiperglucemia (pérdida de peso, poliuria, polifagia, polidipsia), se sugiere considerar el inicio de tratamiento farmacológico con dos antidiabéticos orales para lograr el control glucémico.

Comentario R21

Opciones:

- **Metformina más una de las siguientes:**
 - Sulfonilureas (gliclazida, glimepirida o glipizida).
 - iDPP4 (vildagliptina, sitagliptina o linagliptina).
 - Repaglinida.
 - Pioglitazona.
- **Cuando la metformina está contraindicada o no es tolerada:**
 - Sulfonilureas más pioglitazona o iDPP4.
 - iDPP4 más sulfonilurea o repaglinida o pioglitazona.
 - Pioglitazona más sulfonilureas o repaglinida o iDPP4.

Si bien sulfonilureas e iDPP4 aumentan la secreción de insulina, lo hacen a través de distintos mecanismos de acción, por lo que es factible su asociación con cierta

precaución respecto al riesgo de hipoglucemias. **No asociar** sulfonilureas + repaglinida ni dos antidiabéticos del mismo grupo farmacológico. Ver comentarios R19.

Marco GRADE-EtD R21

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada. Dado que ninguno de estos fármacos logra por sí solo descensos promedio de HbA1c iguales o mayores al 2%, consideró que los beneficios de iniciar con dos fármacos, en esta subpoblación de pacientes, supera a los riesgos. También consideró que la intervención sería aceptable para la mayor parte de los pacientes aunque otros podrían rechazarla, y que los costos de aplicarla aumentarían respecto a un sólo antidiabético oral (ADO) pero, aún así, serían razonables. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Primera intensificación

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

22

En personas con DM2 en tratamiento con estilo de vida saludable más metformina a la dosis máxima tolerada, que tengan buena adherencia al tratamiento y no alcancen meta de HbA1c en 3 a 6 meses, se recomienda adicionar alguna de las siguientes opciones para alcanzar el control glucémico, teniendo en cuenta características clínicas, preferencias individuales, perfil de seguridad y costos.

- Sulfonilureas (gliclazida, glimepirida, glipizida).
- iDPP4 (vildagliptina, sitagliptina y linagliptina).
- Repaglinida.
- Pioglitazona.

Comentario R22

→ Ver características de los antidiabéticos orales en comentario R19.

Marco GRADE-EtD R22

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y reconoció la importancia de mejorar el control glucémico. A su vez consideró que la gran variabilidad clínica que pueden presentar los pacientes justifica la elección individualizada del fármaco para alcanzar el mejor equilibrio entre beneficios y riesgos en cada caso. Asimismo, el panel consideró que podría haber variabilidad respecto de valores y preferencias de los pacientes para la elección del fármaco, por lo que la mayoría estaría de acuerdo con la recomendación. Si bien algunas opciones presentan mayor costo que otras, estimó que en cualquier caso los beneficios de la intervención justifican el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

23

En personas con DM2 en tratamiento con estilo de vida saludable y un antidiabético oral distinto a metformina (por intolerancia o contraindicación), que tengan buena adherencia al tratamiento y no alcancen meta de hemoglobina A1c en 3 a 6 meses, se recomienda adicionar alguna de las siguientes opciones teniendo en cuenta características clínicas, preferencias individuales, y costos, atentos al perfil de seguridad para lograr su control glucémico (evitar asociar fármacos con igual mecanismo de acción o de la misma clase):

- En tratamiento con sulfonilureas: agregar pioglitazona o iDPP4.
- En tratamiento con iDPP4: agregar sulfonilureas o repaglinida o pioglitazona.
- En tratamiento con pioglitazona: agregar sulfonilureas o repaglinida o iDPP4.

Comentario R23

→ **No asociar** sulfonilureas + repaglinida, ni dos antidiabéticos del mismo grupo farmacológico. Ver comentario R19 y R21.

Marco GRADE-EtD R23

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los beneficios del control glucémico superan a los riesgos, que para algunos pacientes podrían ser más adecuadas y/o preferidas algunas opciones y para otros pacientes, otras. También acordó que los costos de usar cualquiera de las opciones, serían razonables. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Segunda intensificación

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

24

En personas con DM2 en tratamiento farmacológico con dos antidiabéticos orales con buena adherencia al tratamiento que no alcanzan meta de HbA1c en 3 a 6 meses se recomienda alguna de las siguientes opciones, para lograr el control glucémico, teniendo en cuenta características clínicas, preferencias individuales, perfil de seguridad y costos:

Metformina + Sulfonilureas (o metformina + repaglinida):

- agregar iDPP4 o pioglitazona, o
- suspender sulfonilureas y agregar insulina basal (al momento de acostarse).

Metformina + pioglitazona:

- agregar sulfonilureas o repaglinida, o
- agregar insulina basal al momento de acostarse (precaución por riesgo aumentado de edemas e insuficiencia cardíaca) o
- agregar iDPP4.

Sulfonilureas (o repaglinida) + iDPP4:

- agregar pioglitazona, o
- suspender sulfonilureas y agregar insulina basal (al momento de acostarse).

Comentario R24

- **No asociar** sulfonilureas + repaglinida ni sulfonilureas + insulina ni dos antidiabéticos del mismo grupo farmacológico (ver comentarios R19 y R21).

Marco GRADE-EtD R24

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que el adecuado control glucémico se asocia con la reducción de complicaciones microvasculares, especialmente, nefropatía y retinopatía. La ceguera y la diálisis/trasplante representan un fuerte impacto en la calidad de vida y en Argentina, actualmente, más de 8500 personas se dializan por nefropatía diabética (700 de las cuales se encuentran en lista de espera para trasplante). Teniendo en cuenta estos datos y a pesar del riesgo de aumento de hipoglucemias, los beneficios del control glucémico superan a los riesgos. El panel también consideró que para algunos pacientes podrían ser más adecuadas y/o preferidas algunas opciones y para otros pacientes, otras. También acordó que los costos de usar cualquiera de las opciones, serían razonables. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

2. Intensificación en personas con enfermedad cardiovascular establecida

Fuerte

Calidad de evidencia

alta

25

En personas con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida (coronaria, cerebral o periférica) que no alcancen meta de hemoglobina A1c con uno o dos antidiabéticos, se recomienda adicionar un inhibidor del SGLT2 (iSGLT2: preferentemente empagliflozina 10 a 25 mg/día o alternativamente canagliflozina 100 a 300 mg/día) ya que han demostrado reducir mortalidad, eventos cardiovasculares mayores y muy probablemente los eventos renales en esta población.

Comentario R25

- **iSGLT2:** reducen la HbA1c 0,4 a 0,7%, tiene bajo riesgo de hipoglucemias y pueden favorecer el descenso de peso. Los iSGLT2 reducen además la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Empagliflozina 10 a 25 mg/día: preferida por presentar un mejor balance entre los beneficios y los riesgos. Presenta costo alto. La dosis de 10 mg demostró similares beneficios a la dosis de 25 mg.

Canagliflozina 100 a 300 mg/día: considerar para la elección, los efectos adversos reportados como mayor riesgo de amputación y fracturas. Presenta costo moderado.

Dapagliflozina 10 mg/día: no obtuvo reducción de mortalidad ni eventos cardiovasculares mayores (ECVM). Reduce internaciones por insuficiencia cardíaca.

El mecanismo de acción de los iSGLT2 es reducir la glucemia produciendo glucosuria.

Los efectos adversos más frecuentes son: infecciones genitales por Cándida, infecciones urinarias y depleción de volumen (hipotensión, hipotensión ortostática). También se describen: fascitis necrotizante del periné o gangrena de Fournier, cetoacidosis diabética normoglucémica e infecciones urinarias graves.

Los iSGLT2 pueden aumentar el efecto diurético de las tiazidas y los diuréticos de asa e incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Utilizar con precaución en personas mayores de 75 años y evitar en mayores de 85, por el riesgo aumentado de hipovolemia. No combinar con diuréticos de asa.

Marco GRADE-EtD R25

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que en esta subpoblación de pacientes los beneficios superarían a los riesgos, con mejor balance para empagliflozina que para canagliflozina. Empagliflozina reduce eventos cardiovasculares mayores 1,6% menos (IC95% 3 menos a 0,1 menos) y mortalidad global 1,8% menos (IC95% 2,4 menos a 1 menos) y probablemente reduzca nefropatía 1,3% menos (IC95% 1,8 menos a 0,7 menos). Canagliflozina muy probablemente reduce la mortalidad global 0,8% menos (IC95% 1,7 menos a 0,1 más) y los eventos cardiovasculares mayores 1,1% menos (IC95% 1,8 menos a 0,2 menos) y probablemente reduzcan la nefropatía 0,4% menos (IC95% 0,5 menos a 0,2 menos). Efectos adversos: empagliflozina muy probablemente no se asocia con amputaciones (0,0% menos IC95% 0,5 menos a 0,8 más) ni fracturas (0,5% menos IC95% 1,2 menos a 0,3 más), pero sí aumenta las infecciones genitales (3,7% más IC95% 2,6 más a 5 más). Canagliflozina luego de un seguimiento de 2,4 años produjo un aumento de riesgo de amputación de 6,3 a 3,4 cada 1000 pacientes año y de infecciones genitales (4,1% más IC95% 3,2 más a 5,1 más). No obstante el panel consideró que la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida aceptaría recibir la intervención. En relación a los costos, acordó que si bien estos fármacos tienen un costo elevado, reducirían los años de vida perdidos por muerte prematura y discapacidad que ocasionan los ECVM, y al mismo tiempo reducirían los gastos en internación diálisis y trasplante; por lo que consideró que se justifica el uso de recursos que conlleva aplicar esta intervención. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Condiciona

Calidad de evidencia

alta

26

En personas con DM2 y obesidad, que presentan enfermedad cardiovascular establecida (coronaria, cerebral o periférica) y no alcanzan meta de hemoglobina A1c con uno o dos antidiabéticos se sugiere, como alternativa a los iSGLT2, adicionar un análogo del GLP1 (aGLP1): liraglutida como opción preferencial ya que reduce eventos cardiovasculares mayores y muerte, y retrasa la progresión de la nefropatía diabética, o dulaglutida que reduce nefropatía y eventos cardiovasculares mayores pero a su vez podría aumentar la retinopatía.

Comentario R26

- Los aGLP1 reducen en promedio la HbA1c 1%, presentan bajo riesgo de hipoglucemias y pueden favorecer el descenso de peso. Son inyectables y presentan muy alto costo.

Liraglutida: se administra en inyecciones diarias de 0,6 a 1,8 mg/día. Iniciar con 0,6 mg una vez al día durante una semana. En ausencia de intolerancia digestiva, aumentar la dosis a 1,2 mg una vez al día durante una semana. Si la glucemia se mantiene por encima de la meta, la dosis puede aumentarse a 1,8 mg una vez al día.

Dulaglutida: se administra en inyecciones semanales de 0,75 a 1,5 mg.

Exenatida: no ha demostrado ser superior al placebo en reducción de mortalidad ni ECVm.

- No combinar aGLP1 con iDPP4, ya que no habría efectos aditivos.
- Los efectos adversos son principalmente gastrointestinales, especialmente náuseas, vómitos y diarrea. Las náuseas suelen ser transitorias, dosis dependiente y disminuyen con el tiempo; para disminuirlas, la dosis se aumenta en forma escalonada. Tras la comercialización de la liraglutida, se reportaron casos de pancreatitis aguda.
- No utilizar en personas con antecedentes de pancreatitis ni en aquellas con antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple (NEM 2A o 2B), dado que la evidencia sobre la seguridad es insuficiente. No usar aGLP1 ante enfermedad hepática grave, insuficiencia cardíaca grave, gastroparesia o enfermedad inflamatoria intestinal.

Marco GRADE-EtD R26

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que en esta subpoblación de pacientes los beneficios superarían a los riesgos con mejor balance para liraglutida sobre dulaglutida. Luego de un seguimiento de 3,8 años la liraglutida reduce la mortalidad por todas las causas 1,4% menos (IC95% 2,4 menos a 0,3 menos) con un NNT=71; la mortalidad CV 1,3% menos (IC95% 2 menos a 0,4 menos); ECVm 1,8% menos (IC95% 3,1 menos a 0,4 menos) con un NNT=53 y reducción en nefropatía 1,5% menos (IC95% 2,3 menos a 0,6 menos).

Dulaglutida reduce la incidencia de nefropatía 2,7% menos (IC95% 4,1 menos a 1,2 menos) y reduce la incidencia de ECVm 1,5% menos (IC95% 2,7 menos a 0,1 menos); pero podría aumentar el riesgo de retinopatía 0,4% más (IC95% 0,1% menos a 1% más).

El panel consideró que la mayoría de los pacientes aceptaría la intervención. En relación a los costos, acordó que si bien los fármacos tienen un costo muy elevado, reducirían los años de vida perdidos por muerte prematura y discapacidad que ocasionan los ECVm y al mismo tiempo reducirían los gastos en internación, diálisis y trasplante; por lo que se justifica el uso de recursos que conlleva aplicar esta intervención. Dado que los iSGLT2 y los aGLP1 fueron evaluados en poblaciones similares, se prefiere el uso de los iSGLT2 por sobre los aGLP1 ya que estos últimos son inyectables, de mayor costo y tienen un número necesario para tratar (NNT) mayor (NNT aGLP1: 71 y NNT iSGLT2: 38). El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

3. Tratamiento inicial en personas con hiperglucemia sintomática

Las personas con valores de glucemia que superan el umbral renal de reabsorción de glucosa (180 mg/dl -este valor puede aumentar en individuos con diabetes mellitus-), presentan diuresis osmótica que se manifiesta por polidipsia (aumento de la sed), poliuria (aumento de la diuresis) y deshidratación. El déficit absoluto o relativo de insulina favorece un estado catabólico que se presenta clínicamente como polifagia (aumento del apetito) y/o pérdida de peso. A su vez, valores elevados de glucosa generan glucotoxicidad, afectando el funcionamiento de la célula beta pancreática.

Fuerte

Recomendación primordial

Motherhood statement

27

*

En personas que al momento de diagnóstico de DM2 presenten hiperglucemia sintomática (pérdida de peso, poliuria, polifagia, polidipsia), se recomienda iniciar tratamiento con insulina al momento de acostarse (bedtime) para evitar descompensaciones agudas (cetoacidosis, síndrome hiperosmolar hiperglucémico). Asociar con metformina (en ausencia de contraindicación), ya que contribuye a mejorar el control glucémico y atenúa el aumento de peso, sin aumentar el riesgo de hipoglucemias.

Comentario R27

La hiperglucemia sintomática sugiere un déficit de insulina importante y sin tratamiento adecuado puede evolucionar a descompensaciones agudas:

→ Cetoacidosis diabética

En condiciones de déficit de insulina, la falta de inhibición de la lipólisis puede favorecer el aumento de la producción de cuerpos cetónicos y el desarrollo de cetoacidosis diabética. Sospechar ante presencia de hiperglucemia y anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal, fiebre, aliento cetónico, mal estado general, taquipnea, confusión, etc. Su diagnóstico es bioquímico (pH <7,30, bicarbonato <15 mEq/l, anión GAP elevado, glucemia >250 mg/dl, presencia de cuerpos cetónicos en sangre y/u orina).

→ Síndrome hiperosmolar hiperglucémico

La deshidratación asociada a la diuresis osmótica, secundaria a la hiperglucemia, puede favorecer el aumento de la osmolaridad plasmática, lo cual genera deshidratación celular a nivel del sistema nervioso central. Sospechar en presencia de signos de disminución del nivel de conciencia (desde somnolencia hasta coma) y de deshidratación (hipotensión, taquicardia, etc.). Su diagnóstico es bioquímico (pH >7,30, bicarbonato >15 mEq/l, glucemia >600 mg/dl, Osmolaridad plasmática >320 mmol/kg, generalmente con anión GAP normal y cuerpos cetónicos negativos).

En algunas personas con DM2 que se insulinizan en el marco de hiperglucemia sintomática o descompensaciones agudas, el tratamiento con insulina puede retirarse, posteriormente, de forma gradual según los valores de glucemia.

Marco GRADE-EtD R27

Conclusión del panel: la insulina es la hormona anabólica que regula el metabolismo de la glucosa, estimula la lipogénesis, disminuye la lipólisis y aumenta el transporte de aminoácidos en las células. En personas con diagnóstico reciente de DM2, la hiperglucemia sintomática (pérdida de peso inexplicable, cetonuria, poliuria, polidipsia) sugiere un déficit de insulina importante, por lo cual la insulinización es la manera más eficaz de revertir rápidamente los efectos tóxicos de la hiperglucemia (glucotoxicidad) y de los ácidos grasos libres (lipotoxicidad). El panel acordó en que el déficit absoluto o relativo de insulina sin tratamiento adecuado puede evolucionar a descompensaciones agudas, la mayoría de los pacientes informados querrían recibir la intervención y se justifica el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en que esta indicación resulta esencial y que sea identificada como una recomendación fuerte a favor.

El 92% de los referentes provinciales acordaron que esta recomendación es muy relevante, el 75% que es fácil de implementar y ninguno la calificó como no relevante ni difícil de implementar, por lo que quedó seleccionada como **RECOMENDACIÓN CLAVE**.

Fuerte

Calidad de evidencia

moderada

28 *

En personas con DM2 que inician tratamiento con insulina, se recomienda **utilizar NPH** al momento de acostarse (bedtime) por ser efectiva para mejorar el control glucémico y presentar un costo aceptable.

Comentario R28→ **Pautas de insulinización**

El comienzo de la insulinoterapia en personas con DM2 se puede realizar con una inyección de insulina NPH antes de dormir (generalmente 8 hs previas al desayuno). La dosis inicial propuesta es de 0,1 a 0,2 Unidades (U) por kg del peso actual o directamente de 10 U de insulina. Elegir la dosis más baja (0,1 U/kg) en personas mayores y/o con enfermedad renal crónica y la más alta (0,2 U/kg) en personas con obesidad y/o consumo de glucocorticoides.

Medir la glucemia capilar en ayunas diariamente para ajustar la dosis de insulina ("titulación"). El objetivo general de glucemia matinal (por automonitoreo glucémico) es de 90 a 130 mg/dl (para una meta de HbA1c de 7%), si luego de tres controles sucesivos la glucemia promedio es:

- Mayor de 130 mg/dl, sin valores menores a 90 mg/dl: aumentar en 2 U la dosis de insulina NPH nocturna.
- Mayor a 180 mg/dl: el aumento de la dosis puede llegar a 4 U.
- Entre 90 y 130 mg/dl: no modificar la dosis de insulina.
- En caso de hipoglucemias o glucemias en ayuno inferiores a 90 mg/dl: disminuir la dosis de insulina 4 U.

La insulinización es una de las principales indicaciones de refuerzo de la EDAM, para incorporar habilidades, prevenir y tratar hipoglucemias. Revisar periódicamente la adherencia, técnica y sitios de aplicación (sitios de lipodistrofia). Para ampliar ver sección: "Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones".

Marco GRADE-EtD R28

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los análogos de insulina de acción lenta podrían presentar una eficacia similar a la insulina NPH respecto del control glucémico según el cambio de HbA1c (glargina vs NPH: DME 0,05% más; IC95% 0,08 menos a 0,17 más; detemir vs NPH: DME 0,12% menos; IC95% 0,01 menos a 0,23 menos), y si bien probablemente reduzcan las hipoglucemias sintomáticas (glargina vs NPH: 10.0% menos; IC95% 15,7% menos a 3,1% menos; detemir vs NPH: 12,8% menos; IC95% 18,5% menos a 7,1% menos) y nocturnas (glargina vs NPH: 12,8% menos; IC95% 17% menos a 7,6% menos; detemir vs NPH: 14,5% menos; IC95% 18,9% menos a 9,4% menos), podrían no reducir las hipoglucemias severas (glargina vs NPH: 0,8% menos; IC95% 1,6% menos a 0,6% más; detemir vs NPH: 1,1% menos; IC95% 1,8% menos a 0,8% más). En su análisis el panel también tuvo en cuenta el impacto presupuestario del uso de glargina (análogo lento de menor costo) vs NPH (ambas en la misma modalidad de aplicación -lapicera-) en pacientes con DM2 que requieren insulina (si todos los adultos con DM2 que requieren insulina del país recibieran insulina glargina en lugar de NPH) el costo incremental para el sistema de salud de Argentina, a 5 años sería de más de 321.049 millones de pesos -más de 5.306 millones de dólares-, valores estimados según precio de mercado de diciembre 2019 ¹.

El panel concluyó que los beneficios del uso de NPH en pacientes con DM2 que inician tratamiento con insulina superan a los riesgos, la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención y genera un ahorro de recursos respecto al uso de análogos de acción lenta. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

El 100% de los referentes provinciales acordaron que esta recomendación es muy relevante, el 83% la consideró fácil de implementar y ninguno la calificó como difícil de implementar, por lo que quedó seleccionada como **RECOMENDACIÓN CLAVE**.

1. Evaluación de tecnología sanitaria realizada por la Dra. Ximena López Mujica, miembro del equipo elaborador.

Condiciona

Calidad de evidencia

moderada

29

En personas con DM2 que inician **tratamiento con insulina** y presentan riesgo aumentado de hipoglucemias, se sugiere considerar el uso de **análogos de insulina de acción lenta** (levemir, glargina 100 U/ml, glargina 300 U/ml o degludec), por ser similares a la insulina NPH para el control metabólico pero presentar menos hipoglucemias nocturnas.

Comentario R29

- Ver pautas de insulinización en R28.
- Levemir en una o dos aplicaciones, glargina 100 U/ml, glargina 300 U/ml o degludec en una aplicación diaria.
- Presentan riesgo aumentado de hipoglucemias: adultos mayores frágiles o con deterioro cognitivo, personas con antecedente de hipoglucemias desapercibidas o severas, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática, enolismo, alimentación errática.

- En aquellas personas que requieren asistencia de terceros para la aplicación de insulina y necesitan más de una dosis diaria, considerar el uso de análogos de insulina de acción lenta de sólo una aplicación por día.
- Requerimiento de asistencia de terceros para la aplicación de insulina: personas que por dificultades mecánicas (ej, artritis-artrosis en manos) o cognitivas (deterioro cognitivo) no se consideren aptas para realizar adecuadamente la técnica de aplicación de insulina con la dosis propuesta.

Marco GRADE-EtD R29

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que si bien para la mayoría de las personas con DM2 que requieren insulina se prefiere el uso de NPH, en esta subpoblación de pacientes con riesgo aumentado de hipoglucemias, el beneficio en números absolutos sería mayor, por lo que se prioriza el uso de análogos de insulina de acción lenta para reducir hipoglucemias nocturnas aunque no hayan mostrado ser más efectivas para el control glucémico ni reducir las hipoglucemias severas. En relación a los costos, consideró que si bien el costo incremental del uso de análogos de insulina de acción lenta vs NPH es considerable, el beneficio neto en estos pacientes justifica el uso de recursos. También consideró que la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Fuerte

Recomendación primordial
Motherhood statement

30 *

En personas con DM2 que presentan hipoglucemias, se recomienda evaluar causas modificables:

1. adecuada ingesta de hidratos de carbono,
2. organización de la alimentación (ej. no saltar comidas),
3. adecuación de tipo y horario de la actividad física,
4. sitios de aplicación de insulina (si corresponde), y eventualmente, realizar disminución de la dosis y/o rotación del fármaco (orales y/o insulinas) para un mejor equilibrio entre los beneficios y los riesgos.

Comentario R30

- La hipoglucemia es la condición en la que el nivel de glucemia plasmática es igual o menor a 70 mg/dl. Puede ser sintomática o asintomática. Las hipoglucemias severas son aquellas que requieren asistencia de terceros.

Los síntomas de hipoglucemia pueden dividirse en:

- Síntomas/signos autonómicos (iniciales): temblor, palpitaciones, ansiedad/excitación, sudoración, hambre y parestesias peribucales.
- Síntomas/signos neuroglucopénicos (tardíos): confusión, fatiga, convulsiones, déficit neurológico focal, pérdida de conciencia.
- En algunas circunstancias, los síntomas iniciales de hipoglucemia se encuentran ausentes. Esto impide que la persona advierta su presencia (hipoglucemia desap-

- cibida) y pueda tomar las medidas necesarias para corregirla a tiempo, aumentando el riesgo de evolucionar a hipoglucemia severa. Los signos autonómicos pueden disminuir en presencia de neuropatía autonómica, consumo de fármacos beta-bloqueantes, descenso lento de los valores de glucemia, deterioro cognitivo, etc.
- La hipoglucemia en la persona con DM2 necesita ser tratada siempre y en forma sistemática sea esta sintomática o asintomática.

Marco GRADE-EtD R30

Conclusión del panel: teniendo en cuenta que las hipoglucemias en la persona con DM2 necesita ser tratada siempre y en forma sistemática, el panel acordó que los beneficios de la intervención superan a los riesgos, la mayoría de las personas la querrían recibir y el costo de la intervención no sería un factor determinante. El panel alcanzó consenso en que esta intervención resulta esencial y que sea identificada como una recomendación fuerte a favor.

El 100% de los referentes provinciales consideró que esta recomendación es muy relevante, el 75% que es fácil de implementar y ninguno la calificó difícil de implementar, por lo que quedó seleccionada como **RECOMENDACIÓN CLAVE**.

Condiciona

Calidad de evidencia
moderada

31

En personas con DM2 que iniciaron tratamiento con insulina NPH y presentan hipoglucemias severas y/o nocturnas, luego de corregir causas modificables para su desarrollo, se sugiere rotar a análogos de insulina de acción lenta (levemir, glargina 100 U/ml, glargina 300 U/ml, degludec) para mejorar la seguridad.

Comentario R31

- Hipoglucemia severa: aquella que requiere asistencia de terceros para poder resolverla.
- Ver además comentarios R29 y R30.

Marco GRADE-EtD R31

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que si bien para la mayoría de las personas con DM2 que requieren insulina se prefiere el uso de NPH, en esta subpoblación de pacientes que presentan hipoglucemias severas o nocturnas, se prioriza el uso de análogos de insulina de acción lenta teniendo en cuenta que esto últimos probablemente reduzcan las hipoglucemias nocturnas (glargina vs NPH: 12,8% menos; IC95% 17% menos a 7,6% menos; detemir vs NPH: 14,5% menos; IC95% 18,9% menos a 9,4% menos), también las sintomáticas (glargina vs NPH: 10,0% menos; IC95% 15,7% menos a 3,1% menos; detemir vs NPH: 12,8% menos; IC95% 18,5% menos a 7,1% menos) pero podrían no reducir las hipoglucemias severas (glargina vs NPH: 0,8% menos; IC95% 1,6% menos a 0,6% más; detemir vs NPH: 1,1% menos; IC95% 1,8% menos a 0,8% más). En relación a los costos, consideró que si bien el costo incremental del uso de análogos de insulina de acción lenta vs NPH es considerable, el beneficio neto en estos pacientes justifica el uso de recursos. También consideró que la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Automonitoreo glucémico

El automonitoreo glucémico (AMG) permite a las personas con diabetes conocer sus niveles de glucosa en sangre. El método más usado consiste en la obtención de sangre capilar por digitopunción y su medición con un glucómetro. En aquellas personas con DM2, su utilidad es limitada y se reserva principalmente para guiar el tratamiento en quienes reciben medicación con riesgo aumentado de hipoglucemia.

Condicional

Calidad de evidencia
baja

32

en
contra

En personas con DM2 en tratamiento con fármacos antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemias, se sugiere no indicar automonitoreo (AMG) debido a que no mejora los resultados clínicos.

Comentario R32

→ Los antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemias incluyen metformina, pioglitazona, iDPP4, iSGLT2 y aGLP1. En estos pacientes el AMG podría colaborar con una muy pequeña reducción de la HbA1c los primeros meses, perdiéndose este efecto al año, sin reducir eventos macrovasculares, microvasculares, ni mortalidad.

Marco GRADE-EtD R32

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada, y consideró que los riesgos y costos superan a los beneficios dado que las mejoras en el control glucémico son marginales y se pierden dentro del año. También consideró que la intervención podría ser preferida por algunos pacientes pero otros la rechazarían. Además el beneficio neto no justifica el uso habitual de recursos, por lo que el panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional en contra.

Fuerte

Calidad de evidencia
baja

33

*

En personas con DM2 que reciben insulina, se recomienda el automonitoreo (AMG), individualizando la frecuencia de control según estrategia de insulinización, objetivos de control metabólico y riesgo de hipoglucemias, para guiar el tratamiento e identificar y tratar precozmente las hipoglucemias.

Comentario R33

→ Evaluar periódicamente las habilidades de autocontrol de la persona con diabetes mellitus, valorando técnica, frecuencia, horarios y capacidad para tomar conducta a partir de los resultados obtenidos, cotejar los resultados con el registro alimentario e indagar si el AMG afecta su calidad de vida.

Marco GRADE-EtD R33

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada. En su análisis consideró que el automonitoreo es una intervención que puede incomodar al paciente pero es de bajo riesgo y, en esta subpoblación de pacientes, está orientada principalmente a mejorar su seguridad; la mayor parte de las personas querrían recibir la intervención y los beneficios netos justifican el uso de recursos. Por todo esto, a pesar de tratarse de calidad de evidencia baja, el panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor. El 100% de los referentes provinciales consideró que esta recomendación es muy relevante, el 67% que es fácil de implementar y ninguno la calificó difícil de implementar, por lo que quedó seleccionada como **RECOMENDACIÓN CLAVE**.

Fuerte

Calidad de evidencia

baja

34

En personas con DM2 que reciben tratamiento con sulfonilureas o meglitinidas se recomienda el automonitoreo (AMG) ante alguna de las siguientes situaciones:

- síntomas de hipoglucemia (para constatación),
- cuando realicen actividades que implican riesgo para sí mismo o para terceros (ej; uso de ciertas maquinarias),
- titulación/progresión de dosis de fármacos antidiabéticos, para identificación y manejo temprano de hipoglucemias.

Comentario R34

- Evaluar periódicamente las habilidades de autocontrol de la persona con DM2, valorando técnica, frecuencia, horarios y capacidad para tomar conducta a partir de los resultados obtenidos, e indagar si el AMG afecta su calidad de vida.

Marco GRADE-EtD R34

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada. En su análisis consideró que el automonitoreo es una intervención que puede incomodar al paciente pero es de bajo riesgo y en esta subpoblación de pacientes, está orientada principalmente a mejorar su seguridad; la mayor parte de las personas querrían recibir la intervención y los beneficios netos justifican el uso de recursos. Por todo esto, a pesar de tratarse de calidad de evidencia baja, el panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Fuerte

Calidad de evidencia

baja

35

En personas con DM2 en tratamiento con sulfonilureas o meglitinidas que constataron hipoglucemias sintomáticas, se recomienda el automonitoreo (AMG) en forma temporaria durante la adecuación del tratamiento para prevenir las complicaciones de la hipoglucemia.

Comentario R35

- **ORIENTACIÓN AL AMG:** 1 medición diaria en distintos horarios cada día (AMG escalonado): precomidas (predesayuno, prealmuerzo o precena) o postcomidas (2 horas luego de iniciada la ingesta).
- Evaluar función renal, adherencia al tratamiento, horarios de comidas, toma de medicación y dosis.

Marco GRADE-EtD R35

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada. En su análisis consideró que el automonitoreo es una intervención que puede incomodar al paciente pero es de bajo riesgo y en esta subpoblación de pacientes, que presentó hipoglucemias está orientada principalmente a mejorar su seguridad mientras se adecúa el tratamiento; acordó que la mayor parte de las personas querrían recibir la intervención y los beneficios netos justifican el uso de recursos. Por todo esto, a pesar de tratarse de calidad de evidencia baja, el panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Condicional

Calidad de evidencia

baja

36

Se sugiere considerar el uso de automonitoreo (AMG) en personas con DM2 ante cualquiera de las siguientes condiciones o situaciones para contribuir ligeramente al control glucémico y/o a la identificación y manejo de las hipo e hiperglucemias:

- cuando la HbA1c no sea un método adecuado para evaluar el control glucémico (ej: anemia, filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1,73m², esplenectomía),
- uso de glucocorticoides sistémicos (al inicio y modificación de dosis de glucocorticoides),
- enfermedad aguda (ej: neumonía).

Comentario R36

Evaluar periódicamente las habilidades de autocontrol de la persona con DM2, valorando técnica, frecuencia, horarios y capacidad para tomar conducta a partir de los resultados obtenidos, e indagar si el AMG afecta su calidad de vida.

Marco GRADE-EtD R36

Conclusión del panel: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada. En su análisis consideró que el AMG es una intervención que puede incomodar al paciente pero es de bajo riesgo y en situaciones en las que la HbA1c no es un método confiable, el AMG se vuelve necesario como parámetro de seguimiento, como así también, en ciertas situaciones con riesgo aumentado de complicaciones hiperglucémicas. El panel consideró que los beneficios superan a los costos y riesgos, que la mayor parte de las personas querrían recibir la intervención y alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Evidencia que sustenta las recomendaciones

Evidencia que sustenta las recomendaciones

Abreviaturas metodológicas

- ABC:** área bajo la curva.
- DM:** diferencia de medias.
- DME:** diferencia de medias estandarizada.
- DMP:** diferencia de medias ponderada.
- E:** especificidad.
- EA:** efectos adversos.
- ECA:** estudio clínico aleatorizado.
- EE:** equipo elaborador.
- EtD:** marco de traspaso de la Evidencia a la Recomendación (del inglés “*Evidence to Decision*”).
- HR:** *hazard ratio*.
- I2:** prueba estadística para evaluar heterogeneidad.
- IC95%:** intervalo de confianza del 95%.
- LR-:** *likelihood ratio* negativo.
- n:** número o tamaño de una muestra.
- NND:** número necesario para dañar.
- NNT:** número necesario para tratar.
- OR:** *odds ratio*.
- p:** probabilidad (del estadístico).
- PC:** pregunta clínica.
- ROC:** curva operador receptor.
- RR:** riesgo relativo.
- RRA:** reducción del riesgo absoluto.
- RS-MA:** revisión sistemática y metaanálisis
- U/UI:** unidades/unidades internacionales.

Nota sobre la valoración global de la evidencia

Respecto a la valoración global de la evidencia, si bien el sistema GRADE propone realizar la valoración global acorde a la menor calidad alcanzada para un desenlace crítico, también acepta que, “un desenlace resulta no necesario si, a lo largo de todos los posibles efectos de la intervención de ese desenlace, la recomendación y su fuerza permanecerían iguales. Si hay calidad de evidencia más alta para algunos desenlaces críticos que apoyen una decisión, entonces no se necesitaría disminuir la calidad de la evidencia por baja confianza en el estimativo del efecto en otros desenlaces críticos que apoyan la misma recomendación”[13].

GPC	Identificador	Ref.
Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DM2 en mayores de 18 años. Colombia. 2015 [20].	Colombia 2015	GPC1
Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [23].	OMS 2018	GPC2
Guía de práctica clínica para el manejo ambulatorio (promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento) del adulto con DM2. Secretaría de salud. Honduras. 2015 [24].	Honduras 2015	GPC3
Type 2 diabetes in adults. NICE National Institute of Clinical Excellence. UK. 2015 [25].	NICE 2015/2017	GPC4
Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. USA. 2017 [26].	ACP 2017	GPC5
Clinical Practice Guidelines. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee [27].	Canadá 2013/2016	GPC6
Management of Diabetes. A Rational Guideline 116. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [28].	SIGN 2010/2017	GPC7
Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. NICE National Institute of Clinical Excellence [29].	NICE. Prevención en alto riesgo. 2012/2017	GPC8
Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus [30].	ACP. Metas HbA1c. 2018	GPC9

Prevención

Estilo de vida saludable intensivo

Prevención

NICE sugiere, en personas con riesgo alto de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (score de alto riesgo con glucemia en ayunas entre 100 y 126 mg/dl o HbA1c 6 a 6,4%), proveer programas especialmente diseñados y con controles de calidad de cambios intensivos del estilo de vida para grupos de 10 a 15 personas con alto riesgo de DM2[25]. Deberían contar con 8 encuentros en un período de 9 a 18 meses, que incluyan 16 hs. de contacto. Honduras recomienda en personas con GAA o TGA sobrepeso y vida sedentaria, utilizar un programa de intervención intensiva en el estilo de vida (pérdida de peso de al menos 7% y 150 minutos de actividad física por semana) por encima de cuidado habitual, asociado a metformina, ya que las estrategias no farmacológicas podrían ser más eficaces para disminuir la incidencia de la enfermedad[24].

Las intervenciones intensivas del estilo de vida muy probablemente reduzcan la progresión a DM2 en pacientes con alto riesgo. La revisión sistemática y metaanálisis (RS-MA) de Hopper y col. (10 ECA, n=23.152) evaluó si las intervenciones tendientes a prevenir la DM2 en personas con GAA o TGA modifican los desenlaces macrovasculares, incluyendo mortalidad por todas las causas y cardiovascular (CV), y eventos cardiovasculares mayores (ECVM)[31]. También se valoró si la intervención retrasaba la progresión a DM2 y si el tratamiento más efectivo era el farmacológico o el cambio de estilo de vida, con un tiempo medio de seguimiento de 3,75 años. Respecto de la prevención de DM2, las estrategias no farmacológicas resultaron más efectivas que las farmacológicas (RR 0,52 IC95% 0,46 a 0,58 vs 0,70 IC95% 0,58 a 0,85). Los resultados del metaanálisis de las intervenciones farmacológicas estaban altamente influenciados por los resultados del estudio NAVIGATOR (nateglinida, valsartán) y el estudio DREAM (rosiglitazona, ramipril), siendo aquellos estudios con metformina los que menos influyeron en los resultados debido al bajo número de personas incluidas. No se comparó la efectividad del orlistat en ninguno de los estudios clínicos aleatorizados (ECA) incluidos. Solo 4 ECA de tratamiento farmacológico reportaron accidente cerebrovascular (ACV) fatal y no fatal, con una reducción en su incidencia en el límite de la significancia estadística (RR 0,76 IC95% 0,58 a 0,99). Si bien hubo una reducción del riesgo de infarto agudo del miocardio (IAM) fatal y no fatal, la imprecisión fue muy importante quitándole confianza a su resultado (RR 0,59 IC95% 0,23 a 1,50)[31].

Hemmingsen condujo una RS-MA (12 ECA, duración entre 2 y 6 años) para efecto del plan alimentario y la actividad física en la prevención o retraso de la DM2 y sus complicaciones en personas con alto riesgo de DM2. Evidenció disminución del riesgo de progresión a DM2 en aquellas personas con TGA que realizaron plan alimentario más actividad física. En total, 315 de 2122 participantes con dieta más actividad física (14,8%) desarrollaron DM2 en comparación con 614 de 2389 participantes del comparador (25,7%) (RR 0,57 IC95% 0,50 a 0,64). No se encontraron datos sobre personas con otras formas de hiperglucemias moderadas definidas por otras variables glucémicas como la GAA o HbA1c de 6 a 6,4 %. La mayoría de los estudios no valoró la ocurrencia de desenlaces críticos [32]. Un análisis del estudio *Diabetes Prevention Program* (DPP) comparó intervenciones de cambios intensivos del estilo de vida y/o metformina y cambios en la calidad de vida. Consideraron una importancia mínimamente relevante a un cambio en los scores de 3% respecto del valor basal. Luego de 3,2 años de seguimiento, hubo mejoras en los scores SF-6D y PCS en los grupos de cambios intensivos del estilo de vida pero no en el grupo metformina [33].

El estudio Da Qing (aleatorización por clusters de médicos) a seis años de intervención y seguimiento observacional prolongado posteriormente fue el único que reportó beneficios a largo plazo sobre mortalidad en el subgrupo de mujeres (HR 0,46 IC95% 0,24 a 0,87; p=0,02); pero se trata de un período extenso de observación (23 años), por lo que debe ser interpretado cuidadosamente ya que la cohorte de participantes después de tanto tiempo puede no ser representativa de la original[34]. Para reducción de incidencia de DM2 fue significativo tanto en mujeres (HR 0,55 IC95% 0,35 a 0,87; p=0,006) como en hombres (HR 0,56 IC95% 0,39 a 0,81; p=0,004). Datos observacionales de dos ECA (DPP 2002 [33,35] y DPS 2001[35]) luego de un período de seguimiento extendido no pudieron demostrar efectos beneficiosos en desenlaces importantes para los participantes.

→ **Calidad global de la evidencia: moderada.**

Prevención: Metformina

NICE recomienda el uso del juicio clínico para agregar metformina, asociado al cambio del estilo de vida, en aquellas personas en las cuales la HbA1c o la GPA se hubieran deteriorado a pesar de su participación en los programas de cuidado intensivo o si no pueden o no desean participar de los mismos, particularmente en aquellas personas con IMC mayor a 35 kg/m².

Múltiples estudios han evaluado la efectividad de la metformina para prevenir el desarrollo de DM2 en personas con alto riesgo (principalmente TGA y/o GAA). Tres RS-MA coinciden en que la metformina reduce el riesgo de DM2 en personas adultas con alto riesgo comparado con placebo [36–38].

La metformina muy probablemente reduzca la incidencia de DM2 en adultos con alto riesgo. La RS-MA de Salpeter y col. (6 ECA; n=3119) en adultos de alto riesgo (TGA, Obesidad, Síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, antecedente familiar de diabetes, HTA, enfermedad arterial periférica y dislipemia) recibieron metformina a dosis entre 500 a 2550 mg/día con seguimiento entre 2 meses a 3 años. Quienes recibieron metformina redujeron la incidencia de DM2 OR 0,6 IC95% 0,5 a 0,8) con NNT=13 [38].

→ **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

La RS-MA de Lily y col. (2 ECA, n=3.324) en adultos de alto riesgo (TGA/GAA) con metformina 250 a 850 mg cada 12 hs o 250 mg cada 8 hs comparado contra placebo, con seguimiento de 1 a 3 años, evidenció un efecto protector de la metformina OR 0,67 IC95% 0,55 a 0,81; NNT=14 [36].

La RS-MA de Phung y col. (7 ECA, n=3.552) en adultos de alto riesgo (TGA/GAA; HbA1c 5,7% a 6,4%; Obesidad; antecedentes de Diabetes gestacional) con 500 a 850 mg cada 12 hs, 125 a 250 mg cada 8 hs comparado contra placebo, con seguimiento de 6 meses a 5 años, evidenció un efecto protector de la metformina RR 0,77 IC95% 0,69 a 0,86; NNT=37 a 74 [37].

Es probable que esa efectividad se mantenga luego de 10 años: el ECA *Diabetes Prevention Program* (DPP, n=3.234 de alto riesgo para DM2) aleatorizó a tres grupos: cambios intensivos del estilo de vida, metformina 1700 mg/día (según tolerancia) o placebo. Luego de casi 3 años de ECA, la incidencia de DM2 fue 31% menor en el grupo metformina y 58% menor en el grupo de cambios del estilo de vida respecto del grupo placebo. En el observacional a 10 años de la aleatorización, las tasas de incidencia de DM2 fueron similares entre los grupos de tratamiento: 5,9 por 100 personas-año (5,1 a 6,8) para el estilo de vida, 4,9 (4,2 a 5,7) para la metformina y 5,6 (4,8 a 6,5) para el placebo. La incidencia de DM2 a los 10 años de la aleatorización se redujo en un 34% (24 a 42) en el grupo de estilo de vida y 18% (7 a 28) en el grupo metformina en comparación con placebo [39][40].

La metformina aumenta el riesgo de efectos adversos gastrointestinales leves. El estudio *DPP Outcomes Study* (DPPOS) incluyó un seguimiento abierto de los participantes inicialmente randomizados a la rama metformina en el DPP, y evidenció que luego de 10 años de la randomización no se encontraron problemas referentes a la seguridad de la metformina. Los síntomas gastrointestinales leves fueron frecuentes en la rama metformina y en los periodos iniciales del tratamiento. En el seguimiento a 4 años, metformina presentó un riesgo aumentado de efectos adversos RR 1,75 IC95% 1,48 a 2,06 [41,42].

→ **Calidad de evidencia alta.**

Un estudio observacional de cohorte realizado en Holanda, observó efectos adversos en una de cada 3 personas que comenzaron a recibir met-

formina[43]. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, náuseas, discomfort abdominal y flatulencia. Con menor frecuencia se observaron cefalea, dolor abdominal, astenia, mareos, constipación y prurito. La tasa de abandono de la metformina a un año fue del 11,4%, y la principal razón fue debido a efectos adversos (49,5%).

→ **Calidad global de la evidencia moderada.**

Prevención: Orlistat

La recomendación de Orlistat fue excluida de la GPC por decisión del panel (Ver Anexo 4: apropiabilidad y Anexo 9).

NICE recomienda el uso del juicio clínico para ofrecer orlistat a personas con índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 28 kg/m², como parte de un plan global de manejo de la obesidad.

El ECA de Heymsfield (n=675 con IMC >30 kg/m²) comparó orlistat 120 mg tres veces por día vs placebo y observó que solo el 3% de las personas con TGA en la rama orlistat evolucionaron a DM2 comparado con el 7,6% en la rama placebo en un año y medio. No se reportaron efectos adversos[44]. El ECA XENDOS (n=3.305 con IMC >30 kg/m²) aleatorizó a recibir cambios del estilo de vida más orlistat 120 mg tres veces por día o placebo durante 4 años. La incidencia acumulada de DM2 en ese tiempo fue 6,2% para el grupo orlistat vs 9% para el grupo placebo (HR 0,62 IC95% 0,45 a 0,86; p=0,003). En el análisis de subgrupos se encontró que la diferencia fue aún mayor cuando se analizó el subgrupo de personas con TGA (HR 0,55; p=0,002), mientras que en el subgrupo sin TGA no se encontraron diferencias. Hubo mayor número de EA gastrointestinales leves y moderados en la rama orlistat, y ocurrieron en fases tempranas del tratamiento. Un 4% de los participantes en la rama placebo abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos o anormalidades de laboratorio, contra un 8% en la rama orlistat. La confianza en los resultados se reduce dada la elevada tasa de pérdida de seguimiento que hubo en el estudio en ambas ramas (en la rama orlistat completaron el seguimiento 850 personas de 1.650, y en la rama placebo completaron el seguimiento 564 de 1.655 personas)[41].

Diagnóstico

No se ha podido demostrar claro beneficio de realizar rastreo (o cribado) a la población general para reducir la mortalidad y eventos macro o microvasculares vinculado a un diagnóstico temprano de DM2, el cual se puede adelantar en promedio 4,6 años.

La sensibilidad (S) y especificidad (E) para GPA y HbA1c resultan variables según etnias y estudios. A su vez, sus amplios IC95% se superponen para los distintos puntos de corte.

La OMS propone HbA1c 6,5% como punto de corte para diagnóstico de DM2.

Para fines diagnósticos, los estudios observacionales son los más adecuados (ej. estudios de corte transversal), por lo cual para la valoración GRADE parten como ALTA calidad y luego son valorados acorde a los cinco factores [45].

Diagnóstico

El riesgo promedio de desarrollar DM2 aumenta un 0,7% por año en las personas con niveles normales de glucosa, y entre el 5 a 10% por año, en las que tienen GAA o TGA (prediabetes). Aquellos con GAA e TGA simultáneamente, presentan el doble de probabilidades de desarrollar DM2, que quienes tienen solo una de las dos situaciones[29]. En un período de 3 a 5 años, alrededor del 25% de los individuos con prediabetes evolucionan a DM2, el 25% retornan a un estado normal y el 50% permanece en el estado prediabético[46]. Realizar pruebas de rastreo en asintomáticos a nivel poblacional anticipa la identificación de DM2 en promedio unos 4,6 años. Sin embargo el rastreo no fue efectivo en la mayoría de los estudios para reducir mortalidad ni eventos macro o microvasculares, con seguimiento de hasta 10 años. La media de edad al momento del diagnóstico fue entre 55 y 64 años[47–49].

Las guías NICE, Colombia y Canadá, recomiendan realizar el rastreo basadas en recomendaciones de expertos, sensibilidad y especificidad de las determinaciones de laboratorio o modelos matemáticos, según cada caso, aunque los estudios clínicos no han demostrado fehacientemente que el rastreo reduzca la mortalidad ni los eventos cardiovasculares[20][25][27][50–54]. NICE divide al tamizaje en dos etapas: valoración de riesgo en mayores de 40 años o menores con factores de riesgo (comorbilidades, antecedentes o etnia) según el cuestionario validado **Diabetes Risk Score** y, luego a los de mayor riesgo, se les practica GPA o HbA1c[25]. Orienta a periodicidad según riesgo: bajo al menos cada 5 años, moderado (HbA1c menor a 6%) cada 3 años y alto (HbA1c entre 6% y 6,4%) al menos una vez al año (o reevaluaciones más frecuentes según juicio clínico)[25].

Colombia señala como prueba diagnóstica más apropiada la GPA y, ante GAA o resultados discordantes, recomienda PTOG75 o HbA1c para confirmar DM2[20]. Recomienda el rastreo a partir de un estudio de cohorte publicado por Simmons (ver más adelante) donde se invitó a las personas a realizar rastreo pero no hubo diferencia de mortalidad entre aquellos que realizaron tamizaje contra los que no lo realizaron. Solo se basan en el análisis de subgrupo entre los que fueron invitados y efectivamente realizaron el rastreo contra los que no fueron invitados (HR 0,54 IC95% 0,40 a 0,74) con muy alto riesgo de sesgo de participación y un aumento de mortalidad entre aquellos que fueron invitados pero no concurrieron comparado con aquellos que no se los invitó a rastreo (HR 1,36 IC95% 1,01 a 1,82) siendo un estudio observacional con serio riesgo de sesgo[55].

Colombia toma S y E de HbA1c con fines diagnósticos de la RS-MA de XU y col. (2014) realizada en adultos chinos (9 estudios, n=25.932): S=52%, E=96%, LR+=19,007 y LR-=0,477. El ABC de la curva ROC fue 0,929. Con lo que como test de rastreo, la HbA1c fallaría en el 48,7% de nuevos casos de DM2 comparado con PTOG75. También sugiere realizar HbA1c ante puntaje igual o mayor de 12 en el cuestionario FINDRISK con iguales limitaciones respecto a PTOG75[19][20].

Honduras aporta que no hay evidencia que apoye un rastreo universal[24]. Sugiere (débil) a favor ante la presunción de plausibilidad de reducción de la morbimortalidad.

Canadá recomienda realizar detección de DM2 basada en modelos matemáticos realizados con programas de modelización que son dependientes de los supuestos que se utilicen, con resultados no congruentes con los estudios realizados[27].

RS-MA y estudios de rastreo

Una RS sobre 27 GPC de riesgo cardiovascular, acuerdan en no recomendar el cribado universal de la diabetes [56].

El rastreo de DM2 podría no reducir la mortalidad por todas las causas.

En 2012 Simmons y col. realizaron un ECA pragmático por conglomerados (ADDITION-Cambridge trial, Reino Unido), donde 33 médicos del primer nivel de atención (PNA) fueron aleatorizados a tres grupos: A) rastreo seguido de tratamiento multifactorial intensivo para quienes se les diagnosticaba DM2 (n=15); B) rastreo más atención de rutina de la DM2 acorde a GPC nacionales (n=13); C) grupo de control sin rastreo (n=5)[57]. Realizaron el análisis en dos grupos: rastreo (A+B=27 médicos, n=16.047) y no rastreo (C=5 médicos, n=4.137) con análisis por intención de tratar. La media de edad fue 58 años (rango 40 a 69 años), con alto riesgo de desarrollar DM2 según el *Diabetes Risk Score*. No se redujo la mortalidad por todas las causas durante una mediana de 9,6 años en el grupo de rastreo (HR 1,06 IC95% 0,90 a 1,25; p=0,46) [57]. La detección temprana podría haber beneficiado a pocas personas diluyéndose el efecto, y posiblemente en poblaciones con prevalencias más altas, los efectos del cribado sobre la mortalidad podrían ser mayores.

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.*

En una RS-MA en 2015, Selph y col. (2 estudios: ECA ADDITION previamente descrito y el ECA Ely del Reino Unido (n=4.936), evaluaron el rastreo de DM2 para reducción de la mortalidad[58]. El estudio Ely incluyó aleatoriamente a los participantes (no seleccionados según el alto riesgo de diabetes). La edad media fue 51 y 58 años, el 36% y 54% fueron mujeres, con seguimiento a 10 años en ambos. El rastreo no fue superior al no rastreo para reducir la mortalidad por cualquier causa tanto en el ADDITION (HR 1,06 IC95% 0,90 a

1,25); como en el Ely (HR crudo 0,96 IC95% 0,77 a 1,20 y HR ajustado 0,79 IC95% 0,63 a 1,00) [58].

En 2015 Jansson y col. con datos del registro de diabetes en PNA de Laxa, Suecia (n=740 DM2 reciente) entre 1972 y 2001 evaluó el efecto del rastreo en 4 ciclos de 5 años (1983-1987, 1988-1992, 1993-1997 y 1998-2001) entre personas de 35 a 79 años que visitaban el PNA por cualquier motivo[47]. Los que aceptaron participar, se sometieron a pruebas casuales de glucosa en sangre y glucosa capilar, al menos una vez en cada ciclo. Se compararon quienes fueron diagnosticados por rastreo (n=393) vs quienes fueron diagnosticados clínicamente (n=347), con seguimiento de 12,9 y 13,6 años respectivamente. No se encontraron diferencias con respecto a: mortalidad HR 0,99 IC95% 0,83 a 1,18; mortalidad cardiovascular HR 1,17 IC95% 0,97 a 1,41; IAM HR 1,08 IC95% 0,86 a 1,36 o ACV HR 1,03 IC95% 0,77 a 1,38 [47]. Los autores postulan que el cribado podría no haber sido lo suficientemente temprano porque el riesgo de ECV ya estaría aumentado en la prediabetes. Además las diferencias en los FR entre cribados y diagnosticados clínicamente fueron pequeñas y podría dificultar encontrar diferencias en la mortalidad y la morbilidad CV.

→ *Calidad de evidencia muy baja por ser estudio observacional, con riesgo de sesgo e imprecisión.*

El rastreo de DM2 podría no modificar la mortalidad CV. En el año 2017, Simmons y col. realizaron un análisis *post hoc* del ADDITION-Dinamarca para evaluar efecto del cribado poblacional de DM2 y de FRC sobre mortalidad y ECV[59]. Fue un ensayo controlado, no aleatorizado, (n=1.912.392 entre 40 y 69 años sin DM2 conocida) del registro de consultas generales de Dinamarca entre quienes invitaron a los de riesgo moderado a alto a visitar a su médico para evaluar diagnóstico de diabetes y riesgo CV (grupo de detección) y el grupo control fue construido retrospectivamente (n=1.759.285 registrados en otras consultas). Fueron diagnosticados con DM2 n=1.533 de los 27.177 que asistieron a la prueba. En este estudio basado en la población de casi dos millones de adultos daneses de mediana edad, una ronda de detección para DM2 y evaluación de FRCV no se asoció con una reducción de: mortalidad global HR 0,99 IC95% 0,96 a 1,02; ECV HR 1,02 IC95% 0,96 a 1,08; cáncer HR 0,99 IC95% 0,96 a 1,03; o DM2 HR 1,10 IC95% 0,84 a 1,44. El estudio se realizó en un contexto de interés nacional de diagnóstico y tratamiento precoz de la DM2 y de tratamiento de los FRCV en Dinamarca, por lo tanto, el efecto del cribado podría haberse diluido. Además, sólo el 18% (n=27.177) del grupo de rastreo asistieron para la prueba, lo que podría haber bajado el rendimiento de la detección [60].

→ *Calidad de evidencia baja por alto riesgo de sesgo.*

En el año 2017, también Simmons y col. utilizando el mismo estudio descrito realizaron otro análisis *post hoc* entre el grupo de cribado y no cribado para DM2 (n=13.992/n=125.083, respectivamente), y compararon ECV y mortalidad. En este caso sí encontraron una disminución tanto en la mortalidad

total (HR 0,79 IC95% 0,74 a 0,84) como mortalidad CV (HR 0,80 IC95% 0,72 a 0,88), cáncer (HR 0,83 IC95% 0,77 a 0,89) y diabetes (HR 0,66 IC95% 0,54 a 0,81)[49].

→ *Calidad de evidencia baja por alto riesgo de sesgo.*

Existe incertidumbre acerca del efecto del rastreo de DM2 en relación al desarrollo de enfermedad renal y al desarrollo de retinopatía.

También en el año 2017, Feldman y col., evaluaron una cohorte del Programa de Intervención de Västerbotten (VIP) Suecia, implementado en 1985 y que alcanzó cobertura total en 1992 (n=140.276 entre 30 y 60 años). Del total, participaron del rastreo n=94.067 (67,1%) y no lo hicieron n=46.209 (32,9%). Se diagnosticaron n=8.642 DM2 (incidencia acumulada de 6,9%). De ellos, la mitad (n=4.506, 52,1%) tenían al menos una determinación en el VIP: n=776, una PTGO75 como indicativa de diabetes hecha más de 1 año antes de la detección; n=1.898, una PTGO75 hiperglucémica no diabética (TGA); y n=1.716: una PTGO75 normoglucémica, (n=116 datos faltantes). Los diagnosticados por el VIP eran en promedio 4,6 años más jóvenes que los detectados clínicamente. Los restantes (n=4.136, 47,9%) obtuvieron diagnóstico clínico, sin rastreo VIP a pesar de ser elegibles. Los hallazgos (sin ajustar) muestran un aumento de mortalidad para el grupo que no realizó rastreo HR sin ajustar de 2,31 (IC95% 1,82 a 2,94) como aumento de eventos cardiovasculares HR 1,77 (IC95% 1,47 a 2,13), renales HR 2,54 (IC95% 1,82 a 3,53) y retinopatía HR 1,85 (IC95% 1,44 a 2,38) comparado con aquellos que fueron detectados DM2 por rastreo [48].

→ *Muy baja calidad por ser un estudio observacional con muy serio riesgo de sesgo: la asistencia a los exámenes clínicos se guió por el comportamiento particular de los participantes (sesgo de selección), sumado a la falta de ajuste de las medidas de efecto por otros factores de RCV.*

El rastreo en DM2 podría no aumentar la ansiedad en los pacientes en los que se realiza.

Por otra parte, el rastreo de DM2 podría generar algún daño principalmente en la esfera afectiva. Varios estudios evaluaron el componente de ansiedad por rastreo de DM2 y dicho efecto parece ser nulo o escaso[61,62]. Un ECA (n=2.667) evaluó el impacto en ansiedad del rastreo usando la escala breve de Spielberger y obtuvo una diferencia de medias de 0,53 menor (2,6 menor a 1,54 más alto) [61,62].

→ *Calidad de evidencia baja por impresión y riesgo de sesgo.*

Sensibilidad (S) y Especificidad (E)

La RS-MA de A. Hoyer (2018) incluyó 9 estudios de corte transversal en adultos en Europa, Asia o Australia, con mayor proporción de mujeres y que en promedio tenían entre 50 y 60 años de edad[63]. Estimó la S y E para diferentes puntos de corte de **HbA1c y GPA**, donde hay superposición de los amplios IC95% (tabla RE. 1. y tabla RE. 2.). La S para HbA1c 6,5% fue de 68,4% IC95% 46,6 a 84,3 y la E 95,9% IC95% 85,4 a 98,9.

Tabla RE. 1. Sensibilidad (S) y Especificidad (E) según puntos de corte de HbA1c y de glucemia plasmática en ayunas (GPA).

Punto de corte	HbA1c %				GPA mg/dl				
	S%	IC95%	E%	IC95%	S%	S%	IC95%	E%	IC95%
5,5	94,8	88 a 97,9	29,7	9,5 a 62,8	99	86,6	74,6 a 93,5	60,7	26,8 a 86,7
5,7	92,3	82,7 a 96,7	48,5	19,1 a 79	103	83,9	70,6 a 91,9	70,9	36,7 a 91,1
6	86,3	71,8 a 94	75,8	44 a 92,6	108	79	63,8 a 89	82,8	53,4 a 95,3
6,2	80,4	62,4 a 91	87,5	63,7 a 96,6	112	75,2	58,7 a 86,6	88,3	64,3 a 97
6,5	68,4	46,6 a 84,3	95,9	85,4 a 98,9	117	68,7	50,6 a 82,4	93,7	78 a 98,4
7	42,7	22,9 a 65,2	99,4	97,7 a 99,9	126	56	36,6 a 73,8	97,9	91,6 a 99,5

Tabla RE. 2. Sensibilidad (S) y Especificidad (E) y ABC-ROC para asiáticos y no asiáticos según los puntos de corte de GPA y HbA1c diagnósticas.

Población	Punto de corte HbA1c %	HbA1c			GPA mg/d	GPA		
		S (IC95%)	E (IC95%)	ABC-ROC		S (IC95%)	E (IC95%)	ABC-ROC
Asiáticos	6,5 %	37,0 (17,0 a 62,8)	99,2 (95,7 a 9,8)	0,36 (0,12 a 0,61)	126	43,9 (21,8 a 68,8)	99,5 (97,9 a 99,9)	0,43 (0,18 a 0,69)
No asiáticos		85,2 (68,4 a 93,9)	85,1 (53,4 a 96,6)	0,70 (0,46 a 0,94)		81,7 (63,9 a 91,9)	70,3 (38,0 a 90,1)	0,52 (0,21 a 0,83)

Pimentel y col. (2017) en una RS-MA en postrasplantados renales que poseen riesgo aumentado a desarrollar DM2 (6 estudios, n=2057 receptores de riñón), con punto de corte de HbA1c del 6,5% en los primeros meses después del trasplante, la HbA1c resultó en una S=48% (IC95% 31 a 65), E=96% (IC95% 95 a 97), LR+=12 (IC95% 7,4 a 19,5) y LR-=0,54 (IC95% 0,38 a 0,77) [64].

La RS-MA de Bertran y col. (2016) estimó S y E de la HbA1c con fines diagnósticos de DM2, en árabes y europeos. Los resultados sumarios fueron S=42% (IC95% 33 a 51) y E=97% (IC95% 95 a 98), sin diferencias de ABC-ROC entre las poblaciones árabes y europeas (0,844 y 0,847 respectivamente; p=0,867). Múltiples estimaciones de puntos de corte estratificados, sugieren que los árabes tienen menor S y mayor E en el punto de corte HbA1c 6,2% comparado con los europeos. Las estimaciones también sugieren un rendimiento similar en los puntos de corte 6,2% y 6,5% para los árabes[65].

→ **Calidad global de la evidencia para pruebas diagnósticas: moderada.**

Educación Diabetológica (EDAM)

Educación Diabetológica (EDAM)

Canadá recomienda EDAM dirigida a aumentar el autocuidado lo cual incluye, pautas para el manejo de la diabetes, uso de técnicas cognitivo conductuales (ej. resolución de problemas, fijación de metas y objetivos), y automonitoreo de parámetros de salud (ej. AMG)[27]. Propone intervenciones que aumenten la participación de los pacientes y su colaboración con el proceso de toma de decisiones, ofrecidas en pequeños grupos o de manera individual[27].

Colombia menciona como punto de buena práctica que todo paciente con DM2 ingrese a un programa EDAM continuo para modificación del estilo de vida, alcance los objetivos terapéuticos y prevenga las complicaciones de la DM2[20]. El equipo debería estar liderado por un profesional de la salud certificado en educación diabetológica, con el apoyo de profesionales en otras áreas de la salud como nutrición, enfermería, educación física, psicología, podología y odontología[20].

NICE recomienda EDAM estructurada preferentemente grupal (con opción a individual) para las personas con DM2 y su familia o cuidadores, al momento del diagnóstico, con refuerzo anual y monitoreo de los resultados y objetivos[25].

Honduras sugiere (débil a favor) la entrevista motivacional para fomentar el autocuidado ya que podría ser efectiva en mejorar la HbA1c[24].

SIGN recomienda que todos los adultos con DM2 tengan acceso a EDAM estructurada basada en teorías de aprendizaje para adultos (empoderamiento y aprendizaje experimental) para lograr una mejor salud psicológica, reducir la ansiedad y mejoría global de la calidad de vida y control glucémico (reducción de HbA1c entre el 0,3 y el 1%). Considera que el programa debe tener un fin y objetivos de aprendizaje específicos, y debe colaborar para el desarrollo de actitudes de automanejo, creencias, conocimiento y herramientas tanto para los pacientes, sus familiares y cuidadores. El programa debe contar con un currículum estructurado basado en la evidencia, con material complementario y escrito. Debe ser administrado por educadores entrenados con conocimiento del contenido específico del programa que están ofreciendo y contar con controles de calidad.

RS-MA

Mortalidad

La EDAM (equipo interdisciplinario o liderado por enfermeros, 10 horas de sesiones sucesivas con refuerzo, curriculum estructurado, personalizada) muy probablemente reduzca la mortalidad. Una RS-MA publicada en 2016 por He y col. (42 ECA, n=13.017), midió la mortalidad global para distintos programas de EDAM vs cuidado habitual, con un seguimiento medio de 18 meses (12 meses a 5 años). En el grupo intervención se produjeron 159 muertes (2,3%) mientras que en el grupo control hubo 187 muertes (3,1%). La reducción de riesgo de muerte por todas las causas obtenida en el grupo EDAM fue RR 0,74 (IC95% 0,60 a 0,90; p=0,003), siendo la misma en números absolutos de 8 muertes menos cada 1000 pacientes/año, con IC95% 12 muertes menos cada 1000 pacientes/año a 3 muertes menos cada 1000 pacientes/año. Tanto los equipos de EDAM multidisciplinares RR 0,66 (IC95% 0,46 a 0,96; p=0,02; I²=0%) como aquellos liderados por enfermeras RR 0,64 (95% IC95% 0,47 a 0,88; p=0,005; I²=0%), redujeron la mortalidad.

En el análisis de subgrupos, la reducción de la mortalidad se evidenció más claramente en aquellos estudios con una media de seguimiento $\geq 1,5$ años (RR 0,72 IC95% 0,57 a 0,92), en aquellos que ofrecieron EDAM por 10 o más horas (RR 0,60 IC95% 0,44 a 0,82), EDAM en sesiones sucesivas y repetidas con refuerzo posterior (RR 0,71 IC95% 0,57 a 0,87), aquellos que contaban con curriculum estructurado (RR 0,72 IC95% 0,55 a 0,93), y donde las sesiones eran individuales (RR 0,66 IC95% 0,49 a 0,89) y eran implementadas de manera presencial (RR 0,75 IC95% 0,58 a 0,96)[66].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (por la misma naturaleza de la intervención que no admite el ciego).*

Control Glucémico

La EDAM podría reducir la HbA1c. La RS-MA (47 ensayos clínicos, n=8.533 DM2), publicada por Odgers-Jewell y col. en el año 2017, midió como resultado primario la reducción de HbA1c para EDAM vs el grupo control. La EDAM redujo HbA1c en 30 estudios a los 6 y 10 meses, con DM -0,3% (IC95% -0,48 a -0,15; p=0,0002). En 27 estudios que midieron los resultados a los 12 y 14 meses se obtuvo similar reducción en la HbA1c. Tres estudios midieron los resultados a los 18 meses obteniendo como resultado una reducción de -0,7% (IC95% -1,26 a -0,18; p=0,009). Cinco estudios midieron los resultados a los 36 y 48 meses obteniendo una reducción del -0,9% (IC95% -1,52 a -0,34; p=0,002)[67].

→ *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo e inconsistencia).* Otras revisiones sistemáticas arrojaron resultados similares [68][69][70][71][72].

La EDAM podría reducir el riesgo de ulceración y amputación en personas con DM2. Una RS-MA de Cochrane del año 2012 evaluó EDAM respecto de la prevención de úlceras en los pies en pacientes con diabetes. Los desenlaces evaluados fueron aparición de úlceras en el pie o recurrencia de úlceras y amputación. Se incluyeron 12 ECA de los cuales solo 5 reportaban estos desenlaces. No pudieron metaanalizarse los datos debido a una importante heterogeneidad entre los diferentes estudios. Uno de los ECA evidenció una disminución del riesgo de amputación (RR 0,33 IC95% 0,15 a 0,76) y ulceración (RR 0,31 IC95% 0,14 a 0,66) en el primer año de seguimiento en pacientes diabéticos de alto riesgo luego de una hora de educación diabetológica grupal[73].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta (el estudio incluía personas con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2).*

Otro ECA para la prevención secundaria de ulceración comparó EDAM vs cuidado habitual, tuvo riesgo de amputación (RR 0,98 IC95% 0,41 a 2,34)[74].

→ *Baja calidad de evidencia por evidencia indirecta (la población incluida no era únicamente DM2) e imprecisión.*

Otros estudios también tuvieron precisión para este desenlace [75] [76,77].

→ *Calidad global de la evidencia: moderada.*

Experiencias locales

Un ECA (no ciego) incluyó médicos y pacientes con DM2 del ámbito público, privado y obras sociales de la provincia de Corrientes[78]. Se seleccionaron un total de 36 médicos, cada uno de los cuales incluyó los primeros 13 pacientes a su cargo -de manera consecutiva- que reunieran los criterios de inclusión y se aleatorizaron a 4 grupos: grupo control, médicos educados, pacientes educados, y médicos y pacientes educados. La educación de los pacientes consistió en 4 reuniones grupales semanales de 10 personas con duración de 90 a 120 minutos por reunión con una reunión de refuerzo a los 6 meses. La educación a los médicos consistió en un curso interactivo de 25 módulos con exámenes luego de cada módulo y examen final, administrado por educadores entrenados en diabetes en grupos de 10 a 15 médicos. Los módulos se dividieron en 5 ejes primarios: 1) diagnóstico, clasificación e impacto socioeconómico, 2) FRCV, 3) complicaciones crónicas, 4) control, tratamiento y seguimiento, 5) condiciones especiales. El seguimiento fue de hasta 42 meses, con pérdida cercana al 20% y muerte de 63 pacientes (13%). Hubo reducciones en los valores de HbA1c estadísticamente significativos con $p < 0,05$ en el grupo control (reducción de 0,38%), grupo de educación al médico (reducción de 0,68%) y en el grupo de educación al médico y al paciente (reducción de 0,84%). No fue significativa la reducción de HbA1c en el grupo de educación al paciente únicamente (reducción de 0,34%) [78].

También en nuestro país, un ECA realizado en la Pcia. de Buenos Aires (partido de La Matanza), evidenció que la educación a médicos y enfermeros se relacionó con mejor control glucémico en sus pacientes al año [79]. Se seleccionaron y asignaron de manera aleatoria a 30 médicos y 30 enfermeros del sistema público. Cada equipo médico-enfermero seleccionó 10 pacientes para seguimiento. La intervención consistió en recibir una capacitación de educación para el manejo de la DM2 en sus pacientes: para médicos fue un curso *on-line* (14 módulos obligatorios y 12 opcionales), un manual con material educativo y 8 horas de actividades prácticas en un centro de referencia. Para los profesionales de enfermería consistió en un curso-taller presencial de 5 días a tiempo completo, que incluyó actividades prácticas en el Hospital de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Plata. Durante el seguimiento se perdieron un 28% de los pacientes del grupo intervención y 48% del grupo control. Al año de seguimiento no hubo diferencias en el grupo control para HbA1c: basal 7,76% y al año 7,5% ($p=0,24$), pero sí en el grupo intervención cercanos a -0,5% (HbA1c: 7,65% a 7,18%; $p=0,004$) [79].

Metas de control glucémico

La meta de HbA1c hasta 7% se asocia a reducciones de la progresión a nefropatía y retinopatía. A su vez, el control glucémico junto al tratamiento de los FRCV muy probablemente disminuyan las complicaciones macrovasculares. Metas muy intensivas (particularmente ante antecedentes de ECV o múltiples FRCV) podrían aumentar la mortalidad.

La determinación de HbA1c podría afectarse por distintos factores[21]. Aumentan la HbA1c: alcoholismo, deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12, disminución de la eritropoyesis, esplenectomía, hiperbilirrubinemia, uso crónico de opiáceos, etc. Disminuyen la HbA1c: administración de eritropoyetina, hierro o vitamina B12, reticulocitosis, hepatopatía crónica, esplenomegalia, etc. HbA1c variable: filtrado glomerular menor a 30 ml/min.

Metas de control glucémico

Todas las GPC seleccionadas evaluaron a los 4 grandes ECA: ACCORD, ADVANCE, VADT y UKPDS en los cuales se basan sus distintas recomendaciones, con distintos puntos de corte para las metas de HbA1c [80][81][82][83,84]. Todas coinciden en adaptar la meta a las diferentes características de los pacientes y el tratamiento que estén recibiendo (tabla RE. 3.).

Tabla RE. 3. Metas de HbA1c según las diferentes GPC

GPC	Metas de HbA1c				
	6,5 %	7 %	8 %	8,5%	Hiperglucemia sintomática
Colombia[20]		Menores de 65 años Mayores 65 años independientes	Demencia o fragilidad		Etapa final de vida
Canadá[27]	Personas con bajo riesgo de hipoglucemias (según la medicación y las características de los pacientes)	Mayoría de los pacientes con DM2	Funcionalmente dependiente	- Historia de hipoglucemias severas recurrentes - Limitada expectativa de vida - Fragilidad o demencia	Etapa final de vida
NICE[25]	Ante tratamiento con estilo de vida y dieta o un medicamento para la diabetes que no esté asociado con hipoglucemias	Ante tratamiento con un medicamento asociado con hipoglucemias			
SIGN[85]	En el momento del diagnóstico	Mayoría de adultos con DM2			
ACP-metas[30]	En aquellas personas que alcancen HbA1c menor de 6,5%, le sugiere a los médicos desintensificar el tratamiento farmacológico	Meta general entre 7 y 8 %			Ante esperanza de vida inferior a 10 años.

NICE, SIGN, Canadá y Colombia proponen meta de HbA1c ≤ 7% para la mayoría de las personas con DM2 [20][25][27][85]. NICE, SIGN y Canadá, proponen a su vez HbA1c ≤ 6,5% en DM2 ante situaciones con muy bajo riesgo de

hipoglucemias, corta evolución de la DM2 y que estén bajo tratamiento con estilo de vida o usando un ADO no hipoglucemiante[25][27][85].

Colombia, Canadá y NICE, recomiendan metas menos intensivas de HbA1c, 8% o aún mayores, en aquellas personas con DM2 funcionalmente dependientes, frágiles, con demencia o con una expectativa de vida reducida[20][25][27].

ACP-metas HbA1c (2018), recomienda un rango de HbA1c entre 7% y 8% para la mayoría de las personas con DM2[30]. Esta recomendación se basa en los mismos ECA (ver arriba) por observar que una meta menor a 7% no redujo la muerte o los eventos macrovasculares durante aproximadamente 5 a 10 años de tratamiento, pero sí produjo daños como un aumento en la incidencia de hipoglucemias. Analiza que de los 3 ECA que alcanzaron un nivel de HbA1c inferior al 7% (ACCORD, ADVANCE y VADT), ninguno mostró una reducción de la mortalidad CV o total. A su vez, los eventos microvasculares donde mostraron una reducción significativa, fueron a expensas de desenlaces subrogantes, como la progresión de la proteinuria o la realización de fotocoagulación retiniana después de muchos años de tratamiento. Además, el ensayo ACCORD observó un mayor riesgo de muerte con un objetivo de HbA1c inferior al 6% (real alcanzado de 6,4%).

ECA relevantes

Tabla RE. 4. Metas de HbA1c según los 4 ECA más relevantes

	HbA1c objetivo grupo intensivo (%)	HbA1c media basal (%)	HbA1c media grupo intensivo final (%)	HbA1c media grupo conservador final (%)
ACCORD [80]	<6	8,1	6,4	7,5
ADVANCE[81]	<6,5%	7,5	6,5	7,3
VADT[82]	-1,5	9,5	6,9	8,4
UKPDS 33[83]	GPA <108 mg/dl	7,1	7	7,9

El UKPDS se realizó en el año 1998 (n=3.867 con DM2 de reciente diagnóstico)[83].

Los participantes tenían una media de edad de 54 años, 2% tenían una complicación macrovascular y 1% una complicación microvascular. Se asignó al azar un tratamiento intensivo con una sulfonilurea (clorpropamida, glibenclamida o glipizida) o con insulina, o un tratamiento convencional con dieta. En esta última rama, solamente se agregaba medicación si tenían síntomas de hiperglucemia o presentaban glucemia en ayunas mayores de 270 mg/dl. A los 10 años de seguimiento, presentaron una HbA1c de 7% con tratamiento intensivo contra 7,9% con dieta. No demostró diferencia en cuanto a

mortalidad por todas las causas o relacionadas a la diabetes. Sin embargo mostró diferencias en eventos relacionados a la diabetes. Los eventos microvasculares fueron los responsables de la mayor parte de la reducción del riesgo en este evento combinado (RR 25 IC95% 7 a 40, $p=0,01$). La mayoría de los eventos microvasculares fueron debido a la necesidad de fotocoagulación retiniana.

Luego, en el seguimiento observacional extendido a los 17 años se evidenció una reducción absoluta en la mortalidad por todas las causas (RR 0,87 IC95% 0,79 a 0,96; $p=0,007$)[86].

En el UKPDS 34 (en personas con obesidad, ver apartado de metformina) la mediana de HbA1c durante los 10 años de seguimiento fue de 7,4% para metformina vs 8,0% en el grupo convencional[84]. Metformina redujo los eventos relacionados con DM2 en el 32% (IC95% 13 a 47; $p=0,002$), muerte relacionada con DM2 en el 42% (IC95% 9 a 63; $p=0,017$) y mortalidad por todas las causas en un 36% (IC95% 9 a 55; $p=0,011$) comparado con tratamiento convencional (dieta) [84]. Respecto a la comparación entre drogas: la metformina mostró un efecto mayor que los otros antidiabéticos hipoglucemiantes agrupados (clorpropamida, glibenclamida e insulina) para reducir cualquier evento relacionado con DM2 (19% IC95% 2 a 33; $p=0,003$), mortalidad por todas las causas ($p=0,021$) y ACV ($p=0,032$). No así para IAM ($p=0,12$), muertes por DM2 ($p=0,11$), enfermedad arterial periférica ($p=0,62$), enfermedad microvascular ($p=0,39$). En el análisis global, todo tratamiento intensivo (metformina, SU e insulina conjuntamente) comparado con convencional, redujo los eventos relacionados con DM2 un 12% ($p=0,03$), complicaciones microvascular el 25% ($p=0,01$) y marginal para IAM 16%, ($p=0,052$)[84].

ACCORD. Meta objetivo del tratamiento intensivo HbA1c menor o igual a 6% (meta lograda 6,4%) [80].

El ECA "Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en Diabetes" (ACCORD) ($n=10.251$), constó de una cointervención factorial con antihipertensivos, hipolipemiantes (simvastatina-fenofibrato o simvastatina-placebo), para determinar si la terapia intensificada podría reducir los ECVM en DM2[80]. Los participantes presentaban media de edad de 62,2 años, media de HbA1c 8,1% y mediana de evolución de DM2 de 10 años. Se incluyeron participantes con antecedentes de ECV o múltiples FRCV, aleatorizados a dos ramas: terapia intensificada con meta de HbA1c menor a 6% comparada con terapia estándar con una meta de HbA1c 7,0% a 7,9%. **Debido a una mayor mortalidad, la rama intensificada se detuvo prematuramente a los 3,5 años** (1,41% vs 1,14% por año; HR 1,22). Los principales resultados cardiovasculares compuestos (IAM no fatal, ACV no fatal o muerte CV) no se redujeron significativamente (HR 0,90; $p=0,16$).

ADVANCE. Meta objetivo del tratamiento intensivo HbA1c hasta 6,5% [81].

Este ECA incluyó 215 centros colaboradores en 20 países de Asia, Australia, Europa y América del Norte[81]. Aleatorizó pacientes con DM2 (n=11.140 DM2 con 7,9 años media de duración) con antecedente de ECV y seguimiento promedio a 5 años en un diseño factorial 2x2. Al inicio del estudio, los participantes potencialmente elegibles, tomaron durante 6 semanas una combinación de antihipertensivos perindopril-indapamida. Luego los participantes que toleraron y completaron la primer etapa fueron aleatorizados para las ramas perindopril-indapamida o placebo, y asignados, a su vez, a realizar un tratamiento intensivo de su diabetes con el objetivo de HbA1c de 6,5% o inferior (utilizando una gliclazida MR de 30 a 120 mg al día) o una estrategia de control glucémico estándar (con niveles HbA1c definidos en base a las directrices locales) [81]. Los resultados primarios del estudio fueron una combinación de eventos macrovasculares (muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal) y una combinación de eventos microvasculares (nefropatía nueva o que empeoraba o retinopatía), considerados conjuntamente y por separado. RESULTADOS: media de HbA1c de 6,5% para el grupo intensivo comparado con HbA1c 7,3% para el grupo estándar. El control intensivo redujo la incidencia de eventos combinados macrovasculares y microvasculares (18,1% vs 20,0% con control estándar; HR 0,90 IC95% 0,82 a 0,98; p=0,01), así como la de eventos microvasculares (9,4% vs 10,9%; HR 0,86 IC95% 0,77 a 0,97; p=0,01), principalmente debido a una reducción en la incidencia de nefropatía (4,1% vs 5,2%; HR 0,79 IC95% 0,66 a 0,93; p=0,006), sin efecto significativo sobre la retinopatía (p=0,50). Tampoco tuvo un efecto significativo sobre los eventos macrovasculares analizados por separado (HR 0,94 IC95% 0,84 a 1,06; p=0,32).

VADT. Meta del tratamiento intensivo: reducción de HbA1c de 1,5% (6,9% intensivo vs 8,4% comparador) [82].

El VADT fue un ECA (n=1.791 hombres) en veteranos militares con media de edad 60,4 años, media de 11,5 años de evolución de la DM2, 40% antecedentes de ECV y mal controlados con HbA1c hasta 9,4% ±2. Comparó tratamientos intensivos (dosis máximas de metformina y rosiglitazona ante IMC ≥27 kg/m²; dosis máximas de glimepirida y rosiglitazona ante IMC <27 kg/m²; adición de insulina si HbA1c>6%) vs tratamiento estándar (dosis máximas de los mismos agentes y adición de insulina si HbA1c > 9%)[82]. El objetivo en el grupo de terapia intensiva fue una reducción de 1,5% en el nivel de HbA1c, en comparación con el grupo de terapia estándar. La mediana de seguimiento fue de 5,6 años. **Los niveles medios de HbA1c fueron del 8,4% en el grupo de terapia estándar y del 6,9% en el grupo de tratamiento intensivo.** El objetivo primario consistía en un evento combinado (IAM

no fatal, ACV no fatal o muerte de causa cardiovascular), no se observaron diferencias entre el grupo intensivo y estándar (HR 0,88 IC95% 0,74 a 1,05; $p=0,14$). Tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos en ningún componente del resultado primario o en la tasa de muerte por cualquier causa (HR 1,07 IC95% 0,81 a 1,42; $p=0,62$). No se observaron diferencias entre los dos grupos para las complicaciones microvasculares, pero la progresión a albuminuria se redujo significativamente en los participantes con tratamiento intensivo (9,1% vs 13,8%; $p=0,01$). Las hipoglucemias fueron más frecuentes en el grupo intensivo (24,1% vs 17,6%; $p<0,001$).

RS-MA

Complicaciones microvasculares

Metas intensivas de HbA1c reducen la incidencia de complicaciones microvasculares (nefropatía y retinopatía). Zoungas y col. metaanalizaron los tratamientos intensivos contra convencionales para eventos microvasculares [87]. Obtuvieron los datos individuales identificados de los ECA ACCORD, ADVANCE, UKPDS y VADT ($n=27.049$) con una mediana de seguimiento de 5 años. El control glucémico intensivo dio como resultado una diferencia absoluta de -0,90% (IC95% -1,22% a -0,58%) en la media de HbA1c al finalizar el seguimiento. El RR se redujo un 20% para los eventos renales (RR 0,80 IC95% 0,72 a 0,88; $p<0,001$) y un 13% para los eventos oculares (RR 0,87 0,76 a 1,00; $p=0,04$), pero no se redujo para neuropatía (RR 0,98 IC95% 0,87 a 1,09; $p=0,68$).

→ *Calidad de evidencia alta.*

Complicaciones macrovasculares

Metas intensivas de HbA1c muy probablemente reduzcan la incidencia de complicaciones macrovasculares. Fang y col. realizó un metaanálisis (13 ECA, $n=58.160$), para evaluar las complicaciones macrovasculares en personas con DM2 según si recibían tratamiento intensivo o convencional [88]. La incidencia de ECVM se redujo significativamente en un 8% (RR 0,92 IC95% 0,85 a 1,00; $p=0,042$; $I^2=54,9$) y el IAM en un 10% (RR 0,90 IC95% 0,82 a 0,98; $p=0,02$; $I^2=22,9$). Sin embargo, no se observó que la terapia intensificada reduzca la incidencia de la mortalidad total (RR 0,98 IC95% 0,91 a 1,07; $p=0,69$), muerte cardíaca (RR 1,00 IC95% 0,87 a 1,04; $p=0,99$), ACV (RR 0,94 IC95% 0,84 a 1,06; $p=0,33$) ni insuficiencia cardíaca (RR 1,19 IC95% 0,96 a 1,48; $p=0,108$) [88].

→ *Calidad de evidencia moderada por imprecisión.*

Hipoglucemias

Metas intensivas de HbA1c aumentan la incidencia de hipoglucemias severas. La RS-MA de Bhueler y col., mostró un aumento del riesgo de hipoglucemias severas con el tratamiento intensivo de la glucemia (RR 2,39 IC95% 1,79 a 3,18; I2=62%)[89].

- *Calidad de evidencia alta.*
- *Calidad global de la evidencia: moderada*

Tratamiento no farmacológico

Estilo de vida saludable intensificado

La guía de Canadá, mantiene la opción de iniciar tratamiento con estilo de vida sin fármacos si la persona presenta HbA1c menor a 1,5% del valor meta[27]. NICE y SIGN no contemplan esta opción y se refieren de inicio al tratamiento farmacológico en el marco de cambio del estilo de vida [25] [28]. COLOMBIA recomienda fuerte en contra del manejo inicial con cambios intensivos del estilo de vida exclusivos, independientemente del valor de HbA1c inicial [20].

El ECA LOOK AHEAD comparó la efectividad de un plan de cambio intensivo del estilo de vida contra soporte y educación, en personas con sobrepeso u obesidad que se encontraban **en tratamiento farmacológico** para DM2 [90]. El cambio intensivo de estilo de vida tenía como objetivo reducir un 7% el peso corporal por medio de reducción del ingreso calórico (1200 a 1800 Kcal/diarias, menos del 30% de calorías de lípidos y más del 15% de proteínas y uso de reemplazos alimentarios) y actividad física moderada 175 minutos semanales. El programa incluyó sesiones de consejos grupales e individuales semanales durante los primeros seis meses y reducción de la frecuencia en los meses subsiguientes. Además se ofrecía educación diabética en tres sesiones grupales al año focalizadas en dieta, ejercicio y soporte social durante los años 1 a 4. Luego de 10 años de seguimiento, el estudio fue detenido de manera prematura debido a que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto de los desenlaces principales entre ambos grupos.

La incorporación a un plan de estilo de vida saludable probablemente reduzca la mortalidad por todas las causas y los ECVM en adultos con DM2. Probablemente no reduzca la mortalidad CV en adultos con DM2.

Se evidenció una ligera disminución de la mortalidad por todas las causas a 10 años (11 pacientes menos cada 1000 desde 23 menos/1000 a 4 más/1000). Con una reducción aún menor respecto de la mortalidad CV y con mayor precisión en el intervalo de confianza (3 menos/1000 desde 9 menos/1000 a 6 más/1000) al igual que para las complicaciones macrovasculares (7 menos/1000, desde 26 menos a 13 más).

→ *Calidad de evidencia moderada para mortalidad por todas las causas y ECVM por imprecisión.*

La incorporación a un plan de estilo de vida saludable reduce las complicaciones microvasculares en adultos con DM2 y muy probablemente reduce levemente la HbA1c. También el ECA LOOK AHEAD, evidenció una menor progresión a enfermedad renal de alto riesgo HR 0,69 IC95% 0,55 a 0,87; disminución de HbA1c y menor utilización de drogas para control de la DM2 y la presión arterial [90].

→ *Calidad de evidencia alta para enfermedad renal y moderada para control glucémico (imprecisión).*

Respecto del tipo de dieta en particular, el estudio PREDIMED fue un ECA (n=7.447, seguimiento 4,8 años) que comparó la dieta mediterránea sin restricción calórica con dieta control con consejo de reducción de la grasa, para la prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 o tres factores de riesgo cardiovasculares (tabaquismo, HTA, colesterol LDL elevado, colesterol HDL bajo, sobrepeso y antecedente familiar de enfermedad coronaria prematura)[91]. La dieta mediterránea comparada con la dieta control redujo casi un 30% los eventos cardiovasculares (desenlace combinado de IAM, ACV y muerte de causa cardiovascular) HR 0,70 IC95% 0,53 a 0,94. En el subgrupo de pacientes con DM2 los valores resultaron similares (HR 0,71 IC95% 0,53 a 0,96).

Los cambios intensivos de estilo de vida sumados al tratamiento farmacológico, podrían reducir la mortalidad por todas las causas. Una RS-MA de Schellenberg investigó el efecto de los cambios intensivos del estilo de vida en DM2 respecto de las complicaciones crónicas (micro y macrovasculares) [92]. Al metaanalizar los dos ECA que reportaron desenlaces macrovasculares se evidenció que, agregados al tratamiento farmacológico, los cambios intensivos de estilo de vida podrían reducir la mortalidad por todas las causas a 10 años (RR 0,75 IC95% 0,53 a 1,06).

→ *Calidad de evidencia baja por inconsistencia e imprecisión.*

También se observó en ambos estudios un menor riesgo de ECVM en aquellos que realizaron los cambios de estilo de vida (LOOK AHEAD RR 0,96 IC95% 0,85 a 1,09, Steno2 RR 0,51 IC95% 0,36 a 0,74)[90][93].

→ *Calidad global de la evidencia para estilo de vida saludable: moderada*

El UKPDS [94][83] fue un ECA que intentó determinar si llevar la glucemia a valores cercanos a la normalidad con tratamiento farmacológico reducía la morbilidad y mejoraba la expectativa de vida en DM2, y posteriormente determinar qué tratamiento era más efectivo. Para ello compararon dieta, insulina y sulfonilureas, y para pacientes con obesidad también metformina. El estudio comenzó a reclutar pacientes en 1977 y finalizó en 1994. Se incluyeron 5.102 pacientes con diagnóstico reciente de DM2, y se los trató

inicialmente con dieta por tres meses. Aquellos que permanecían asintomáticos pero continuaban con glucemia en ayunas mayor a 110 y menor a 270 mg/dL, fueron randomizados a rama tratamiento o rama dieta. En la rama dieta, el objetivo era mantener a los pacientes libres de síntomas de diabetes y con una glucemia en ayunas menor a 270 mg/dL. En la rama tratamiento, el objetivo fue mantener glucemia en ayunas menor a 110, con insulina basal o sulfonilurea, y en los pacientes obesos con la opción de metformina. Luego de 10 años, la HbA1c fue significativamente menor en el grupo tratamiento (7% vs 7,9%), y el grupo tratamiento tuvo un menor riesgo de complicaciones asociadas a la diabetes a expensas de un menor riesgo de complicaciones microvasculares y de IAM no fatal. No hubo diferencias en mortalidad ni en el resto de los desenlaces evaluados.

→ *Calidad de evidencia baja para estilo de vida como único tratamiento por evidencia indirecta.*

→ *Calidad global de la evidencia para tratamiento no farmacológico: baja*

Tratamiento farmacológico

Todas las GPC seleccionadas recomiendan iniciar monoterapia con metformina. Ante contraindicación o intolerancia a metformina, las guías NICE, SIGN, OMS, Canadá, Honduras y ACP sugieren opciones, con prioridades variables, de monoterapia inicial: SU, pioglitazona, meglitinidas o iDPP4 (Colombia suma iSGLT2 débil). Colombia recomienda no usar glibenclamida y sugiere (débil) ante HbA1c mayor a 8% iniciar con metformina combinada.

Metformina, es el ADO de inicio: las guías Canadá y Honduras (previa opción a solo estilo de vida como recomendación débil), NICE, OMS, SIGN, ACP y Colombia recomiendan metformina como tratamiento farmacológico inicial en ausencia de contraindicaciones, por ser efectiva para reducir la GPA y HbA1c, reducir el peso corporal, presentar menos hipoglucemias (a los 12 y 24 meses) y menor costo que la mayoría de los antidiabéticos con disminución de ECV[27][24] [25][23][28][26][20].

Las guías señalan que metformina es superior a SU, ya que si bien son similares en reducir HbA1c, metformina posee mayor durabilidad glucémica, menor riesgo de hipoglucemias, menor ganancia de peso corporal, a la vez que reduce eventos CV. De todas formas, SIGN recomienda SU como primera opción ante IMC normal y metformina ante sobrepeso u obesidad [28]. Canadá remarca que metformina presenta menor aumento de peso que TZD y que iDPP4, con mejor reducción de la HbA1c[27]. Para NICE, el antidiabético más costoefectivo fue metformina y la mejor pérdida de peso fue con metformina o iDPP4 o aGLP1[25].

Colombia[20] (en 2015, con otra valoración de beneficio/riesgo o costo/beneficio sin análisis formal) ante DM2 recién diagnosticada con HbA1c mayor a 8%, recomienda iniciar con doble terapia (metformina-iDPP4 (fuerte) o metformina-iSGLT2 (débil)), o bien, combinar metformina-glimepirida o metformina-gliclazida[20]. Sin embargo, OMS (2018) no encontró que iSGLT2, iDPP4 o TZD fueran superiores a la metformina o SU, y los considera en segunda y tercera línea [23]. Honduras sugiere (débil) como una opción, el inicio con terapia combinada de dos antidiabéticos pero señala más riesgo de EA[24].

Un ECA de referencia en las guías, es el ADOPT (n=4.360 DM2 reciente), que comparó metformina, glibenclamida y rosiglitazona[95]. Este ECA (2006) a 4 años evidenció que alcanzaron valores meta de HbA1c inferior al 7%: el 40% para rosiglitazona (evidencia indirecta para pioglitazona), el 36% para metformina y el 26% para glibenclamida. La glibenclamida falló primero (GPA mayor a 180 mg/dL).

Ante intolerancia o contraindicación a metformina: SIGN recomienda una SU como primera opción, a la vez que menciona estudios observacionales que sugieren aumento de la mortalidad global, CV y eventos CV con SU (pero no demostrado en ECA -ver apartado SU-)[28].

NICE describe las opciones según los perfiles de cada antidiabético según cada resultado (MA en red): para control glucémico, repaglinida resultó el antidiabético con mejor performance, seguido por SU y pioglitazona, sin embargo las hipoglucemias fueron más frecuentes con SU y repaglinida. Los EA que requirieron suspensión fueron más frecuentes con repaglinida, SU y vildagliptina; y las de mayor aumento de peso fueron las SU y pioglitazona[25]. OMS propone evitar glibenclamida en mayores de 60 años y prefiere otras SU más seguras respecto de hipoglucemias (ej. gliclazida) en quienes la hipoglucemia es una preocupación (riesgo de caídas, deficiencias en el conocimiento y manejo de la hipoglucemia, vivir solo, conducir o manejar maquinaria, etc.)[23]. También Colombia recomienda no utilizar glibenclamida por el mayor riesgo de hipoglucemias[20].

Tratamiento farmacológico

Primera y segunda intensificación

Luego de metformina, no existe un claro balance a favor de un ADO (ej. SU, pioglitazona, iDPP4) o antidiabético inyectable (ej. insulina) en particular. Las recomendaciones de las GPC son sugerencias (débiles) por no haber una clara superioridad en el balance entre los beneficios, daños y costos de las opciones.

En quienes no alcanzan la meta de HbA1c con metformina, se combinan antidiabéticos, ya que dos son más efectivos que uno (reducir HbA1c), pero según los casos, afectan resultados no deseados como hipoglucemias y aumento peso, entre otros. OMS prioriza insulina luego de SU.

En la población específica con enfermedad cardiovascular establecida, las intensificaciones con iSGLT2 o bien con aGLP1 (inyectable) reducen la mortalidad CV.

NICE, Canadá y ACP intensifican agregando SU o TZD o iDPP4 (y las dos últimas incluyen también iSGLT2)[25][27][26].

NICE sugiere que si se intensifica con pioglitazona, controlar cada 6 meses y sólo continuar si es beneficiosa y no aparecen EA de importancia. Tanto metformina-pioglitazona como metformina-nateglinida lograron mejor control de HbA1c a 12 y 24 meses respecto a metformina monoterapia. Por otra parte, metformina-SU o metformina-pioglitazona tuvieron mayor asociación a hipoglucemia que metformina monoterapia. NICE también señala que metformina-aGLP1 logra mejor control de la HbA1c a 3 y 6 meses comparado con metformina monoterapia, pero mayor abandono de la medicación por EA[25].

OMS (2018) intensifica con SU (evitando glibenclamida en mayores de 60 años o riesgo aumentado de hipoglucemias) o bien con insulina y, sugiere (débil) usar iSGLT2 o iDPP4 o TZD sólo cuando no están disponibles las anteriores opciones[23]. Colombia privilegia como primera combinación metformina-iDPP4 (fuerte) y débil metformina-iSGLT2, o bien otras alternativas como metformina-glimepirida o metformina-gliclazida[20]. Asimismo, recomienda no asociar metformina-TZD por aumento de edemas, insuficiencia cardíaca o fracturas[20].

ACP (2017), realiza una revisión y también concluye que no existe evidencia suficiente sobre beneficio en los eventos clínicos (mortalidad, morbilidad CV y complicaciones micro o macrovasculares), para la mayoría de los antidiabéticos y combinaciones. Señala superioridad para la población incluida en los estudios, de las combinaciones metformina-iSGLT2 (menor mortalidad CV, HbA1c, peso, PAS y FC) y metformina-iDPP4 (menor peso y PAS) respecto a metformina-SU para los resultados mencionados [26].

RS-MA

Adicionar un tercer antidiabético muy probablemente mejore ligeramente el control glucémico. Muy probablemente las diferentes combinaciones sean similares.

La RS-MA en red de Downes y col. (2015) evaluó diferentes esquemas de terapia triple comparados con metformina-SU como referencia, respecto a HbA1c y EA[96]. Se incluyeron 27 ECA, con una duración entre 24 y 26 semanas y la mayoría fueron categorizados como de moderado riesgo de sesgo. Respecto a la reducción de la HbA1c, todas las triples terapias fueron superiores que metformina-SU excepto por metformina-TZD-iDPP4. La combinación metformina-SU-insulina comparada con metformina-SU descendió los valores de HbA1c con una DM -1,01 IC95% -1,54 a -0,47. Al compararse entre sí las triples terapias, ninguna demostró diferencias respecto del control glucémico. Metformina-SU-iSGLT2 y metformina-SU-aGLP1 resultaron en menor ganancia de peso que metformina-SU-iDPP4, metformina-SU-insulina y metformina-SU-TZD. La combinación metformina-SU-insulina produjo un aumento de peso con una diferencia de medias de 2,39 Kg con un IC95% 1,56 a 3,22. Respecto del riesgo de hipoglucemia, las combinaciones de metformina-SU-insulina, metformina-SU-TZD y metformina-SU-iDPP4 tuvieron un mayor riesgo que metformina-SU. En especial, el agregado de insulina a la combinación metformina-SU aumenta el riesgo de hipoglucemia a seis meses con un OR 3,67 IC95% 1,97 a 6,86.

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

Las monoterapias y combinaciones dobles o triples de antidiabéticos, no reducirían la mortalidad en DM2.

En un MA en red, Palmer y col. (2016, 301 ECA, n=1.417.367 pacientes/meses en adultos con DM2), estimaron la eficacia y la seguridad de los antidiabéticos como monoterapia (177 ECA, n=56.598: metformina, SU, TZD, iDPP4, iSGLT2, aGLP1, insulina, meglitinidas e inhibidores de la α -glucosidasa), doble (109 ECA, n=53.030) o triple (29 ECA, n=10.598) vs otros antidiabéticos o placebo para mortalidad CV y resultados secundarios (mortalidad por todas las causas, IAM, ACV, HbA1c, EA severos, hipoglucemias y peso corporal) a seis meses o más de seguimiento[97]. No hubo diferencias significativas entre las distintas monoterapias, terapias dobles o triples cuando se evaluó muerte CV o mortalidad por todas las causas (comparado con metformina). Muerte CV: SU OR 1,25 IC95% 0,59

a 2,67, TZD OR 0,87 IC95% 0,30 a 2,49, iDPP4 OR 1 IC95% 0,37 a 2,75, iSGLT2 OR 0,75 IC95% 0,14 a 3,96, meglitinidas OR 0,55 IC95% 0,07 a 4,61, inhibidores de la α -glucosidasa OR 0,92 IC95% 0,13 a 6,38, placebo OR 1,38 IC95% 0,41 a 4,72). Mortalidad por todas las causas: SU OR 1,19 IC95% 0,81 a 1,75, TZD OR 1,09 IC95% 0,72 a 1,65, iDPP4 OR 0,73 IC95% 0,41 a 1,30, iSGLT2 OR 0,84 IC95% 0,22 a 3,21, aGLP1 OR 0,91 IC95% 0,18 a 4,46, meglitinidas OR 1,10 IC95% 0,17 a 7,05, inhibidores de la α -glucosidasa OR 0,79 IC95% 0,17 a 3,79, placebo OR 1,09 IC95% 0,44 a 2,75 [97].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.*

Metformina

Desde 1998 el UKPDS con seguimiento a 10 años, estableció la importancia del control glucémico intensivo en DM2, principalmente vinculado al tratamiento con metformina (hasta 2.550 mg/día) en personas con obesidad, lo que se asoció tanto a mayor alcance de la meta (HbA1c 7%) como de reducción de eventos CV respecto a la dieta (tratamiento convencional). Esto se sostuvo en ECA y estudios observacionales subsiguientes. Aunque las RS-MA no muestran clara superioridad de metformina comparada con otros tratamientos activos respecto a la reducción de eventos CV, todas las GPC recomiendan metformina como primera opción por eficacia, seguridad y costo, y referencian a los estudios originarios para avalar la reducción de eventos CV.

Con el objetivo de disminuir los efectos adversos gastrointestinales, iniciar con una dosis de 500 mg/día e ir aumentándola lentamente, según tolerancia hasta una dosis máxima de 2.550 mg/día. Si aparece intolerancia digestiva, elegir la dosis que represente el mejor equilibrio entre el efecto antidiabético y los efectos adversos. Otra opción, en presencia de síntomas gastrointestinales, es el uso de formulaciones de liberación prolongada[98].

La metformina reduce la mortalidad en personas con DM2 comparado con el placebo o dieta. La metformina probablemente reduce el riesgo de complicaciones microvasculares en adultos con DM2 comparado con dieta o placebo. El ECA de referencia es el UKPDS 34 (1998) en DM2 reciente, media de 53 años (n=1.704) con media de IMC 31 kg/m², mal controlados (GPA 110 a 270 mg/dl), sin síntomas de hiperglucemia. Luego de 3 meses de tratamiento inicial con dieta fueron aleatorizados a: dieta sola o convencional (n=411), tratamiento intensivo gradual con metformina hasta 2.550 mg (n=342), SU o insulina (n=951) (clorpropamida (n=265), glibenclamida (n=277), insulina (n=409)), con una mediana de seguimiento de 10,7 años [84]. Los resultados primarios evaluados fueron: cualquier evento relacionado con DM2 (muerte súbita, muerte por hiperglucemia o hipoglucemia, IAM fatal o no fatal, angina, insuficiencia cardíaca, ACV, enfermedad renal crónica (ERC), amputación, hemorragia vítrea, retinopatía que requiere fotocoagulación, ceguera en un ojo o cataratas); muerte relacionada con DM2 (IAM fatal, ACV, enfermedad vascular periférica, enfermedad renal, hipoglucemia o hiperglucemia y muerte súbita); y mortalidad por todas las causas.

Resultados: La mediana de la HbA1c durante los 10 años de seguimiento fue de 7,4% para metformina vs 8,0% en el grupo convencional. Metformina redujo los eventos relacionados con DM2 en el 32% (IC95% 13 a 47; p=0,002) y en el 42% para muerte relacionada con DM2 (IC97% 9 a 63; p=0,017) y en un 36% para mortalidad por todas las causas (IC95% 9 a 55; p=0,011) comparado con tratamiento convencional (dieta) [84]. Respecto a la comparación entre drogas: la metformina mostró un efecto mayor que los otros antidiabéticos hipoglucemiantes agrupados (clorpropamida, glibenclamida e insulina) para reducir cualquier evento relacionado con DM2 (19% IC95% 2 a 33; p=0,003), mortalidad por todas las causas (p=0,021) y ACV (p=0,032). No así para IAM (p=0,12), muertes por DM2 (p=0,11), enfermedad arterial periférica (p=0,62). Para enfermedad microvascular el resultado fue RR 0,71 IC95% 0,43 a 1,19; p=0,39. En el análisis global, todo tratamiento intensivo (metformina, SU e insulina conjuntamente) comparado con convencional, redujo los eventos relacionados con DM2 un 12% (p=0,03), enfermedad microvascular el 25% (p=0,01) y marginal para IAM (16%, p=0,052) [84].

→ *Calidad de evidencia alta para mortalidad por todas las causas y calidad de evidencia moderada para complicaciones microvasculares por imprecisión.*

El UKPDS incluyó un ECA suplementario (n=537 con o sin sobrepeso, media de edad de 59 años), con personas que ya estaban en terapia máxima con SU pero que habían aumentado la GPA (110 a 270 mg/dl) aleatorizados a SU-placebo (n=269) vs SU-metformina (n=268): la adición de metformina en tratados con SU se asoció con un mayor riesgo de muerte relacionada con DM2 (96% IC95% 2 a 275; p=0,039) en comparación con SU monoterapia, con intervalos de confianza muy amplios. Por este motivo, se realizó un análisis combinado (n=4.416) con regresión de Cox de riesgo proporcional ajustando por edad, sexo, etnia y GPA luego de dieta por 3 meses. El 8% de las 490 muertes relacionadas con la DM2 ocurrieron con SU-metformina, sin embargo, la reducción del riesgo de muerte relacionada con DM2 observada para la SU-metformina en comparación con todos los demás tratamientos no resultó significativa (RRA 5% IC95% -33 a 32; p=0,78) [84].

El UKPDS 80 (Holman y col., 2008) fue un estudio observacional post UKPDS para control glucémico y resultados macrovasculares (n=3.277) con seguimiento a 10 años. En el grupo de metformina, persistieron reducciones de riesgo significativas para cualquier punto final relacionado con DM2 (21%; p=0,01), muerte relacionada con DM2 (30%; p=0,01), IAM (33%; p=0,005) y muerte por cualquier causa (27%; p=0,002). No se observaron reducciones de riesgo significativas para enfermedad microvascular (RR 0,84 IC95% 0,60 a 1,17; p=0,31), ACV (RR 0,80 IC95% 0,50 a 1,27; p=0,35) o enfermedad vascular periférica (RR 0,63 IC95% 0,32 a 1,27; p=0,19) [86].

El ECA ADOPT, en DM2 reciente, evidenció ligeramente menor incidencia de IAM fatal para metformina (2 de 1.454 participantes (0,1%), mediana de seguimiento 4 años) comparado con glibenclamida (3 de 1.441 participantes (0,2%), mediana de seguimiento 3,3 años); con mayor pérdida durante el seguimiento para glibenclamida (44% vs 38%)[95]. El ECA SPREAD-DIMCAD (China) en enfermedad coronaria conocida (IAM o estenosis coronaria mayor al 50% en angiografía): metformina presentó menos eventos cardiovasculares combinados que glipizida (HR 0,54 IC95% 0,30 a 0,90; p=0,026) ajustado por la duración de DM2, duración de enfermedad coronaria, edad, sexo e historia de tabaquismo al inicio del estudio. No se observaron diferencias significativas en la tasa de mortalidad entre ambos grupos (p=0,55)[99].

El estudio observacional de Dinamarca (n=107.806; de los cuales 9.607 presentaban IAM previo) evaluó mortalidad para metformina y SU en personas sin y con IAM previo. En aquellos sin IAM previo, comparado con metformina, tanto glimepirida HR 1,32 IC95% 1,24 a 1,40; glibenclamida HR 1,19 IC95% 1,11 a 1,28; como glipizida HR 1,27 IC95% 1,17 a 1,38 se asociaron a una mayor mortalidad por todas las causas. Asimismo, en aquellos con IAM previo al comparar con metformina, tanto glimepirida HR 1,30 IC95% 1,11 a 1,44; glibenclamida HR 1,47 IC95% 1,22 a 1,76; como glipizida HR 1,53 IC95% 1,23 a 1,89 también se relacionaron con mayor mortalidad. En cambio, los resultados para gliclazida HR 1,05 IC95% 0,94 a 1,16; y HR 0,90 IC95% 0,68 a 1,20; y repaglinida HR 0,97 IC95% 0,81 a 1,15 y HR 1,29 IC95% 0,86 a 1,94, no fueron diferentes de la metformina en pacientes sin y con IAM previo, respectivamente [100].

→ *Calidad de evidencia baja por ser estudio observacional.*

Andersson y col. realizaron un estudio de cohorte retrospectiva a partir de registro de internaciones por insuficiencia cardíaca (ICC) (n=10.920, con mediana de observación de 844 días -rango intercuartílico 365 a 1.395 días-) en el que murieron el 57% (n=6.187). Con SU como referencia (monoterapia), los HR ajustadas para la mortalidad por todas las causas fueron: metformina HR 0,85 IC95% 0,75 a 0,98; p=0,02; metformina-SU HR 0,89 IC95% 0,82 a 0,96; p=0,003; metformina-insulina HR 0,96 IC95% 0,82 a 1,13; p=0,6; metformina-insulina-SU HR 0,94 IC95% 0,77 a 1,15; p=0,5; SU-insulina HR 0,97 IC95% 0,86 a 1,08; p=0,5; e insulina HR 1,14 IC95% 1,06 a 1,20; p=0,001 [101]. Es decir se observó una menor asociación con mortalidad por todas las causas con metformina o metformina-SU en comparación con SU, en éstos pacientes de alto riesgo.

→ *Calidad de evidencia baja por ser estudio observacional.*

Otro estudio observacional (Johnson y col., 2004), comparó monoterapias con metformina o SU y combinación metformina-SU en nuevos usuarios de ADO y evaluó el resultado compuesto ECVm fatales y no fatales. La monoterapia con metformina se asoció con un menor riesgo de ECVm fatales y

no fatales en comparación con las SU (HR ajustado 0,81 IC95% 0,68 a 0,97). La combinación metformina-SU se asoció con una menor mortalidad, pero tuvieron tasas de hospitalización similares comparadas con la monoterapia con SU[102].

→ *Calidad de evidencia baja por ser estudio observacional.*

Mortalidad

La monoterapia con metformina no reduciría la mortalidad en DM2 respecto a otros ADO. La RS-MA de Maruthur y col. (2016; 204 ECA), DM2 con sobrepeso u obesidad, con HbA1c basal entre 7% y 9%. La mayoría de los estudios excluyeron personas mayores (no aclaran edad) y aquellas con comorbilidades significativas. Evaluó la eficacia y la seguridad comparativas tanto entre monoterapias (TZD, metformina, SU, iDPP4, iSGLT2 y aGLP1), como metformina vs terapias combinadas basadas en metformina (incluso con insulina basal o premezcla). Para mortalidad por todas las causas y complicaciones microvasculares y macrovasculares (52 ECA, en general de más de 1 año de duración y 13 estudios observacionales), no se contó con eventos suficientes.

→ *Calidad de evidencia muy baja para casi todas las comparaciones.*

Metformina vs glibenclamida (basados en el ADOPT y el SPREAD-DIDMCAD, n=3.199) mostró un menor riesgo de mortalidad CV con metformina (rango de RR 0,6 a 0,7)[103].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

La metformina podría no modificar el riesgo de mortalidad CV en DM2. Boussageon y col. en una RS-MA en 2012 (13 ECA, n=13.110) para mortalidad por todas las causas en tratados con metformina monoterapia o combinada vs control (dieta, placebo o ningún tratamiento) El RR fue de 0,99 IC95% 0,75 a 1,31; y para la mortalidad CV fue RR 1,05 IC95% 0,67 a 1,64 [104].

→ *Calidad de evidencia baja por imprecisión y evidencia indirecta (la mayoría de los estudios tenían un tiempo corto de seguimiento, salvo UKPDS que tuvo seguimiento a 10,4 años)*

Sólo para la comparación metformina-SU comparado con SU observó un aumento significativo en la mortalidad por todas las causas (RR 1,53 IC95% 1,02 a 2,31) y en la mortalidad CV (RR 2,20 IC95% 1,20 a 4,03) para la combinación. Esta RS-MA incluyó cinco estudios, pero este resultado se relacionó principalmente con UKPDS 34 (35,1% del peso) ya discutido arriba[84].

→ *Calidad de evidencia moderada por imprecisión.*

La metformina probablemente reduce el riesgo de IAM y ACV en adultos con DM2. En la misma RS-MA las complicaciones microvasculares y macro-

vasculares con metformina en comparación con el control fueron IAM (RR 0,90 IC95% 0,74 a 1,09), ACV (RR 0,76 IC95% 0,51 a 1,14), insuficiencia cardíaca (RR 1,03 IC95% 0,67 a 1,59), enfermedad vascular periférica (RR 0,90 IC95% 0,46 a 1,78), amputaciones de miembros inferiores (RR 1,04 IC95% 0,44 a 2,44) y complicaciones microvasculares (RR 0,83 IC95% 0,59 a 1,17) [104].

→ *Calidad de evidencia moderada para IAM y ACV por imprecisión.*

La RS-MA de Lamanna y col. en 2011 (35 ECA, n=18.472) evaluó la incidencia de ECVM (IAM fatales y no fatales, ACV, enfermedad arterial periférica y otras causas de muerte CV) en DM2 para metformina vs control (placebo, antidiabéticos o sin tratamiento), con un seguimiento mayor a 52 semanas [105]. La metformina no se asoció con daño ni beneficio significativo para ECVM (OR 0,94 IC95% 0,82 a 1,07; p=0,34). Metformina fue superior al placebo (OR 0,79 IC95% 0,64 a 0,98; p=0,031), pero no respecto de otro comparador activo (OR 1,03 IC95% 0,72 a 1,77; p=0,89). La metarregresión sugiere que la metformina sería más beneficiosa en los ECA que reclutaron pacientes más jóvenes y de mayor duración en el seguimiento. Es probable que la monoterapia con metformina esté asociada con una supervivencia mejorada (OR 0,8 IC95% 0,63 a 1,02; p=0,076) [105].

→ *Calidad de evidencia moderada por imprecisión.*

Sin embargo, en dos ECA (UKPDS [84] y RECORD [106]) en los que se agregó metformina a SU se observó una reducción en la supervivencia con dicha asociación (OR 1,43 IC95% 1,07 a 1,92; p=0,016) ya comentado. Este efecto, como se describió anteriormente, fue considerado por los autores como un hallazgo casual [105].

Control glucémico

La metformina como monoterapia y en combinaciones dobles muy probablemente mejora el control glucémico. En el mismo MA en red de Palmer y col., se analizó la efectividad respecto a HbA1c con una media basal de 8,2% [97]. Todos los antidiabéticos analizados disminuyeron HbA1c en comparación con el placebo (desde DME -0,66% IC95% -0,88 a -0,44 para α -glucosidasa, hasta DME -1,11% IC95% -1,44 a -0,77 para meglitinidas). Al tomar metformina como referencia, las diferencias fueron ligeramente menores para SU (DME 0,18% IC95% 0,10 a 0,34), TZD (DME 0,16% IC95% 0,00 a 0,31), iDPP4 (DME 0,33% IC95% 0,13 a 0,52), e inhibidores de la α -glucosidasa (DME 0,35% IC95% 0,12 a 0,58) como monoterapia. Las reducciones no fueron diferentes respecto de metformina para iSGLT2 (DME 0,18% IC95% -0,15 a 0,51), insulina basal (DME 0,13% IC95% -0,24 a 0,51), aGLP1 (DME -0,04% IC95% -0,31 a 0,23) y meglitinidas (DME -0,09% IC95% -0,42 a 0,24) [97].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

En la RS-MA de Maruthur y col. (2016), ya mencionada, se evaluaron resultados intermedios como HbA1c, peso corporal, presión arterial (PA) y riesgo de hipoglucemias[103]. Monoterapias: metformina, TZD y SU reducen HbA1c de manera similar a corto plazo (metformina vs TZD DM -0,04% IC95% -0,11 a 0,03, TZD vs SU DM -0,04% IC95% -0,13 a -0,06); en cambio, los iDPP4, fueron menos efectivos que la metformina o las SU (metformina vs iDPP4 DM -0,43% IC95% -0,55 a -0,31, SU vs iDPP4 DM -0,21% IC95% -0,32 a -0,09). En la publicación anterior de esta RS-MA no encontraron diferencias significativas al analizar este resultado cuando se comparó metformina vs. SU (DM 0,07 IC95% -0,12 a 0,26). Esta comparación no fue reportada en esta actualización.

Las terapias dobles con metformina fueron más efectivas que metformina para reducir la HbA1c: metformina vs metformina-TZD (HbA1c basal promedio \geq 8%) DM 0,88% IC95% 0,73% a 1,04%, metformina vs metformina-TZD (HbA1c basal promedio \leq 8%) DM 0,43% IC95% 0,23% a 0,63%, metformina vs metformina-SU DM 0,94% IC95% 0,68 a 1,19, metformina vs metformina-iDPP4 DM 0,65% IC95% 0,65% IC95% 0,60 a 0,70, metformina vs metformina-iSGLT2 DM 0,61% IC95% 0,52 a 0,71). A su vez, la combinación metformina-aGLP1 redujo la HbA1c más que metformina-iDPP4 (DM 0,65% IC95% 0,54 a 0,75). El resto de las combinaciones no presentaron diferencias clínicamente significativas ($>$ a 0,3%) para la HbA1c (metformina-TZD vs metformina-SU DM -0,06% IC95% -0,19% a 0,06%, metformina-TZD vs metformina-iDPP4 DM -0,12% IC95% -0,21% a -0,02%, metformina-SU vs metformina-iSGLT2 DM 0,17% IC95% 0,10% vs 0,20%, metformina-iDPP4 vs metformina-iSGLT2 DM 0,17 IC95% 0,08% a 0,26%).

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

En una RS-MA del año 2013 (15 ECA, n=6.693), Phung y col. evaluaron la meta de HbA1c menor al 7%, GPA e hipoglucemias comparando combinaciones de metformina (con TZD, secretagogos de insulina, iDPP4 o iSGLT2) vs metformina en DM2 no tratada. En comparación con la metformina monoterapia, las terapias combinadas redujeron significativamente la HbA1c (DMP -0,43% IC95% -0,56 a -0,30), mayor logro de la meta de HbA1c (RR 1,40 IC95% 1,33 a 1,48) y de reducciones de GPA (DMP -14,30 mg/dl IC95% -16,09 a -12,51)[107].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

En la RS-MA de Hirst y col. (2012; 35 ECA, n=7.960), para control glucémico en DM2 comparando dosis bajas y altas de metformina (dosis bajas entre 1000 a 1500 mg vs dosis altas mayores a 1500 mg) o bien con metformina combinada, con seguimiento de al menos 12 semanas. La metformina redujo HbA1c un 1,12% respecto al placebo (IC95% 0,92 a 1,32; p=0,001; I²=80,2%). Metformina asociada: la HbA1c se redujo un 0,95% (IC95% 0,77 a 1,13; p=0,001; I²=77,1%) vs el grupo de comparación (cualquier otro hipoglu-

cemiente oral). Metformina-insulina vs el grupo de comparación (cualquier otra combinación de hipoglucemiantes), la HbA1c se redujo en 0,83% (IC95% 0,48 a 1,18; $p=0,001$; $I^2=74,2\%$). Cuando se compararon altas dosis de metformina (1500 a 3000 mg, aunque la mayoría de los estudios utilizó 2000 mg) con dosis bajas (1000 a 1500 mg) disminuyó la HbA1c 0,26% con las dosis altas (IC95% 0,14 a 0,38; $p=0,001$; $I^2=55,5\%$)[108].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e inconsistencia.*

Hipoglucemias

La metformina presenta menor riesgo de hipoglucemias que SU e insulina basal.

En el MA en red de Palmer y col., las monoterapias con insulina basal o SU fueron los tratamientos más asociados a hipoglucemias (insulina basal: OR 17,9 IC95% 1,97 a 162; DAR=10% IC95% 0,08 a 20; SU: OR 3,13 IC95% 2,39 a 4,12; Diferencia absoluta de riesgo=10% IC95% 7 a 13). Por otra parte, el placebo, las TZD y los iDPP4 se asociaron a un menor riesgo de hipoglucemias que metformina (placebo OR 0,58 IC95% 0,40 a 0,83, RRA=-3% IC95% -5 a -0,2; TZD OR 0,67 IC95% 0,50 a 0,88, RRA=-4% IC95% -7% a -1% e iDPP4 OR 0,69 IC95% 0,50 a 0,94, RRA=-1% IC95% -4% a 1%) respectivamente[97].

→ *Calidad de evidencia alta.*

En relación con las hipoglucemias, en la RS-MA de Maruthur y col. (2016), las SU monoterapia y en combinación aumentan el riesgo de hipoglucemia leve, moderada, severa o total en comparación con metformina y con todas las otras monoterapias como también las SU combinadas respecto a combinaciones basadas en metformina[103].

Las SU como monoterapia se asocian con un mayor riesgo de hipoglucemias severas que la metformina o TZD (rango de OR 1,4 a 2 respecto a metformina y OR 8 respecto a TZD); e hipoglucemias totales: SU respecto de metformina OR 2,59 IC95% 0,98 a 8,86 y SU respecto de TZD OR 6,31 IC95% 4,08 a 9,76.

Las SU combinadas con metformina también aumentan el riesgo de hipoglucemias severas: metformina-SU vs metformina-iDPP4 en estudios de menos de 52 semanas: OR 0,2 IC95% 0,1 a 0,06; y en estudios de 52 semanas o más: OR 0,1 IC95% 0,03 a 0,3.

Las SU en combinación con metformina aumentan el riesgo de hipoglucemia leve, moderada o total en comparación con todas las otras combinaciones basadas en metformina: metformina-SU vs metformina-TZD OR 7,45 IC95% 4,02 a 13,81; metformina-SU vs metformina-iDPP4 OR 0,27 IC95% 0,18 a 0,39; metformina-SU vs metformina-iSGLT2 OR 0,08 IC95% 0,03 a 0,17.

Metformina-insulina basal o metformina-insulina premezcla aumentaron el riesgo de hipoglucemias vs. metformina-aGLP1 (resultados no agregados, rango OR 0,18 a 0,35); y metformina-insulina premezcla vs metformina-insulina basal presentó mayor riesgo de hipoglucemias (resultados no agregados, rango OR 0,23 a 0,89)[103]. Respecto a reducción de peso: Metformina, iDPP4, aGLP1 e iSGLT2 reducen el peso corporal respecto a SU, TZD e insulina (metformina redujo alrededor de 2,5 kg comparado con TZD o SU). La metformina disminuyó el peso más que los iDPP4 (DM -1,3 kg IC95% -1,6 a -1 kg), mientras que las SU causaron un aumento de peso ligeramente menor que las TZD (DM 1,2 kg IC95% 0,6 a 1,8 kg). En cuanto a las terapias dobles: metformina-aGLP1 o metformina-iSGLT2 produjeron menor aumento de peso que metformina-iDPP4 (DM 1,8 kg IC95% 1,1 a 2,5 kg y DM 4,7 kg IC95% 4,4 a 5 kg respectivamente); metformina-iDPP4 aumento de peso ligeramente menor que metformina-TZD y metformina-SU (DM 2,7 kg IC95% 0,8 a 4,5 kg y DM 2,2 kg IC95% 1,8 a 2,5 kg).

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

En la RS-MA de Phung y col., se encontró un aumento significativo en el riesgo de hipoglucemias con la terapia combinada en comparación con metformina (RR 1,56 IC95% 1,08 a 2,26). En un análisis de sensibilidad, mediante el cual las SU y meglitinidas fueron excluidas, el riesgo de la hipoglucemias ya no aumentó significativamente en el grupo combinado en comparación con la monoterapia con metformina (RR 1,20 IC95% 0,91 a 1,56)[107].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

Efectos secundarios gastrointestinales

La metformina presenta probablemente mayor riesgo de efectos secundarios gastrointestinales que el resto de los ADO. La RS-MA de Maruthur y col. (2016) evaluó los antidiabéticos para EA gastrointestinales. La metformina y aGLP1, como monoterapia o en combinación, se asociaron con más efectos secundarios gastrointestinales en comparación del resto de los hipoglucemiantes (monoterapia como comparador metformina): diarrea= vs TZD OR 0,24 IC95% 0,17 a 0,34; vs SU OR 0,41 IC95% 0,24 a 0,72; vs iDPP4 OR 0,38 IC95% 0,18 a 0,83. Dolor abdominal= vs SU OR 0,44 IC95% 0,29 a 0,67; náuseas y vómitos= vs SU OR 0,45 IC95% 0,31 a 0,65; náuseas= vs iDPP4 OR 0,37 IC95% 0,15 a 0,91; cualquier evento gastrointestinal= vs SU OR 0,45 IC95% 0,28 a 0,72). Los vómitos fueron más comunes con los aGLP-1 que con la metformina (OR 1,73 IC95% 1,01 a 2,95). La metformina como monoterapia provocó más diarrea que la metformina-TZD (OR 0,59 IC95% 0,45 a 0,76). Metformina-aGLP1 produjeron más efectos secundarios gastrointestinales que metformina-iDPP4 (rango de OR 1 a 7,7) y que metformina-TZD (rango de OR 2,9 a 6,3)[103].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

Según la RS-MA de Hirst y col. (2012), los EA más comunes para metformina fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia y dolor abdominal), aunque también se reportaron hipoglucemias, mareos, cefalea, infección del tracto urinario, hipertensión, tos y palpitaciones. Los EA para metformina en comparación con otro antidiabético fueron de RR 1,13 IC95% 1,06 a 1,21; I²=3%; p=0,0003, y cuando se evaluó la terapia combinada RR 1,03 IC95% 0,95 a 1,12; I²=82%; p=0,45. No hubo diferencias significativas en los EA reportados cuando se compararon altas y bajas dosis (RR 1,23; p=0,13). Cuando se analizaron los EA gastrointestinales, los mismos se asociaron al tratamiento con metformina (RR 2,26 IC95% 1,60 a 3,20; I²=0%) y terapias combinadas (RR 1,55 IC95% 1,29 a 1,87; I²=0%) y no hubo diferencias significativas cuando se comparó metformina vs. insulina (RR 2,18 IC95% 0,68 a 7,01; I²=78%)[108].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

Metformina en Enfermedad Renal Crónica (ERC), insuficiencia hepática e ICC

La RS-MA de Crowley y colab. (2017)[109] (17 estudios observacionales) evaluó el tratamiento de metformina en población con DM2 y ERC moderada a grave, ICC o insuficiencia hepática vs cualquier otro régimen de tratamiento antidiabético que no incluyera metformina. Se evaluó mortalidad por todas las causas, ECVM y otros resultados de interés (control glucémico, control lipídico, hipoglucemias o déficit de vitamina B12).

ERC moderada a severa: (6 estudios: 4 cohortes retrospectivas, 1 cohorte prospectiva y 1 caso control anidado a una cohorte; n=1.246 a 11.481, rango de edad media 65 a 76 años) con seguimiento de 1 a 3,9 años. Cuando se evaluó mortalidad por todas las causas (5 estudios, n=33.442), la asociación fue 22% menor en pacientes tratados con metformina vs regímenes de tratamiento antidiabéticos sin metformina (HR 0,78 IC95% 0,63 a 0,96; p<0,001; I²=79,8%). Un análisis de sensibilidad excluyendo 573 pacientes con IFGe menor a 30 ml/min/1,73m² (ERC severa en la que la metformina sigue estando contraindicada) se encontraron hallazgos similares al MA principal (HR 0,77 IC95% 0,61 a 0,97). Dos estudios analizaron ECVM: uno no encontró diferencias significativas en los resultados con el uso de metformina tanto con IFGe 45 a 60 ml/min/1,73m² (n=6.655; HR 0,94 IC95% 0,84 a 1,05) como en IFGe 30 a 45 ml/min/1,73m² (n=1.894; HR 1 IC95% 0,83 a 1,19). El otro estudio encontró que el uso de metformina se asoció significativamente con una reducción de las internaciones (n=5.859; HR 0,91 IC95% 0,84 a 0,99).

→ *Calidad de evidencia baja por estudios observacionales.*

Para hipoglucemias, un estudio (n=1.644) comparó las monoterapias metformina vs glibenclamida o insulina en DM2 con ERC, encontrando mayor

asociación de hipoglucemias en tratados con glibenclamida o insulina comparado con metformina. En IFGe menor a 60 ml/min/1,73m²: glibenclamida OR 6 IC95% 3,8 a 9,5 e insulina OR 7,9 IC95% 5 a 12,4. Esta asociación persistió en IFGe menor a 45 ml/min/1,73m²: glibenclamida OR 7,5 IC95% 3,7 a 15,3 e insulina OR 8,9 IC95% 4,3 a 17,8 y IFGe menor a 30 ml/min/1,73m²: glibenclamida OR 4,7 IC95% 1,5 a 14,1 e insulina OR 3,2 IC95% 1,1 a 9,5.

→ *Calidad de evidencia baja por estudios observacionales.*

Insuficiencia cardíaca: (11 estudios: 8 cohortes retrospectivas, 2 cohortes prospectivas y 1 caso control anidado a una cohorte; n=346 a 13.930, rango de edad media 55 a 77 años) con seguimiento de 1 a 4,7 años. Cuando se evaluó mortalidad por todas las causas (11 estudios, n=35.410), la asociación fue un 22% menor para los pacientes tratados con metformina vs regímenes de tratamiento sin metformina (HR 0,78 IC95% 0,71 a 0,87; p=0,003; I²=62,3%). Dos estudios examinaron la mortalidad por gravedad de la ICC sin encontrar diferencias significativas entre ambos regímenes de tratamiento: 1 estudio clasificó gravedad de ICC en dos subgrupos: ICC moderada con fracción de eyección ventricular izquierda (FEy) entre 30% a 39%: HR 0,87 IC95% 0,67 a 1,13) o ICC grave (FEy menor a 30%): HR 0,87 IC95% 0,69 a 1,08. El otro estudio sólo incluyó pacientes con FEy menor a 40% (HR 0,79 IC95% 0,36 a 1,71). Seis estudios evaluaron ECV: 4 estudios (n=26.510) evaluaron reingresos hospitalarios por ICC y 3 estudios (n=6.468) evaluaron mortalidad cardiovascular. La probabilidad de reingresos por ICC durante el seguimiento fue un 13% menor en los pacientes tratados con metformina vs otros antidiabéticos (HR 0,87 IC95% 0,78 a 0,97; p=0,009; I²=74,3%). En relación con la mortalidad CV no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (HR 0,77 IC95% 0,53 a 1,12; p=0,02; I²=74,3%).

→ *Calidad de evidencia baja por ser estudios observacionales.*

Enfermedad hepática crónica: tres estudios (2 cohortes retrospectivas y 1 cohorte prospectiva, rango de edad media 60 a 61 años) con seguimiento de 4,5 a 5,7 años en DM2 y enfermedad hepática crónica con cirrosis definida por histología, por lo que se consideraron todos los pacientes con función hepática alterada.

Tres estudios (n=432) examinaron la mortalidad por todas las causas, sin embargo, por diferencias en el reporte de los resultados, no se realizó MA. Un estudio encontró una supervivencia significativamente más larga asociada con el uso de metformina (n=250; HR 0,43 IC95% 0,24 a 0,78), independientemente de la gravedad de la cirrosis (Clasificación de Child-Pugh: Clase A HR 0,47 IC95% 0,27 a 0,82; Clase B/C HR 0,46 IC95% 0,21 a 0,98). En un análisis de subgrupos post-hoc se observó una asociación entre el tratamiento con metformina y mayor supervivencia en pacientes con cirrosis secundaria a esteatohepatitis no alcohólica (n=142, HR 0,33 IC95% 0,17 a 0,63) y no en los grupos más pequeños con cirrosis relacionada con el alcohol o la hepatitis viral. En los otros dos estudios se observó también menor mortalidad por

todas las causas en pacientes tratados con metformina (n=82; 7,3% [3/41] frente a 17,1% [7/41]; y n=100; 7,7% [2/26] vs. 48,6% [36/74]).

→ *Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).*

No se encontraron estudios que evaluaran los efectos de la metformina en el control glucémico, control lipídico, aumento de peso o la deficiencia de B12 en adultos con DM2 y contraindicaciones/precauciones de interés.

Sulfonilureas (SU)

Las SU son eficaces para el control glucémico tanto como monoterapia de inicio como en la primera intensificación con metformina. Todo tratamiento con SU presenta mayor número de hipoglucemias, más notorio para glibenclamida particularmente en mayores de 80 años. Los datos de asociación de SU con mayor mortalidad proceden de evidencia de muy baja calidad. OMS: gliclazida es la SU incluida entre los fármacos esenciales para el PNA

Las SU probablemente reducen HbA1c comparado con placebo. En la RS-MA de Hirst en 2013, (31 ECA) con media de duración de 16 semanas (con heterogeneidad por duración, droga y tiempo de DM2). Las SU monoterapia (9 ECA, 1151 pacientes) redujeron la HbA1c -1,5% IC95% -1,25 a -1,78 respecto al placebo. Las combinaciones de SU (4 ECA: 2 con metformina y 2 con troglitazona (TZD)), redujeron HbA1c -1,62% (IC95% -1 a -2,24) comparado con placebo más la otra droga (MET o TZD).

→ *Calidad de evidencia moderada por inconsistencia.*

Altas dosis de SU no lograron mayores reducciones que bajas dosis de SU (glimpirida baja dosis 1 a 8 mg vs alta dosis 4 a 16 mg; glipizida 5 a 40 mg vs 15 a 69 mg). Todo tratamiento con SU presenta mayor número de eventos de hipoglucemia (RR 2,41 IC95% 1,41 a 4,10) pero no aumenta significativamente otros EA serios [110]

→ *Calidad de evidencia alta.*

Metformina-SU vs metformina monoterapia mejora el control glucémico: la RS-MA de Zhang (20 estudios, n=3.633; glimepirida, gliclazida, glibenclamida, glipizida) en DM2, combinando desde el inicio o bien SU como segundo ADO cuando no se alcanzaron las metas, con seguimiento mayor a 4 semanas. La combinación metformina-SU disminuye la HbA1c: DM -0,79 IC95% -0,96 a -0,63 (calidad de evidencia moderada por inconsistencia), pero con mayor incidencia de hipoglucemia RR 4,09 IC95% 2,13 a 7,89 [111].

→ *Calidad de evidencia alta.*

SU muy probablemente presenta mayor riesgo de hipoglucemias severas comparado con metformina. Un estudio de cohorte basados en el UK Clinical Practice Research Datalink y del Hospital Episode Statistics (n=14.012

DM2 que iniciaron SU y selección de otros n=14.012 que iniciaron con metformina). El uso de SU tuvo un mayor riesgo de hipoglucemias severas (HR 4,53 IC95% 2,76 a 7,45, tasa de incidencia 2,4 personas/1000 años-personas)[112].

→ *Calidad de evidencia moderada (estudio observacional que aumenta valoración por medida de impacto con efecto grande).*

Hay incertidumbre sobre la relación entre SU y eventos cardiovasculares.

El mismo grupo publicó posteriormente otra cohorte con la misma base de datos comparando el agregar o rotar de metformina a SU respecto de seguir con monoterapia con metformina. Relevaron que luego de un año, quienes recibieron SU tuvieron un mayor riesgo de IAM (HR 1,26 IC95% 1,01 a 1,56, con una tasa de incidencia de 7,8 contra 6,2 cada 1000 años-persona), muerte por todas las causas (HR 1,28 IC95% 1,15 a 1,44, tasa de incidencia 27,3 contra 21,5 cada 1000 años-persona) e hipoglucemia severa (HR 7,6 IC95% 4,64 a 12,44, tasa de incidencia 5,5 contra 0,7). Los resultados para ACV isquémico (HR 1,24 IC95% 0,99 a 1,56) y muerte de causa cardiovascular (HR 1,18 IC95% 0,98 a 1,43) fueron imprecisos [113].

→ *Calidad de evidencia muy baja por estudio observacional con riesgo de sesgo.*

El riesgo de hipoglucemias severas podría ser mayor para glibenclamida que para otras SU

(glimepirida, gliclazida y glipizida). Varios estudios asociaron el riesgo de hipoglucemias con glibenclamida [114,115][116]. Un ECA (n=1044) el riesgo de hipoglucemias (RR 1,24 IC95% 0,90 a 1,71) e hipoglucemias severas (RR 3,02 IC95% 0,32 a 28,97) fue mayor entre los tratados con glibenclamida comparados con glimepirida [114,115][116]. El estudio observacional de Van Staa T (n=33.243 usuarios de SU) evidenció que el riesgo de hipoglucemia fue menor entre los pacientes que recibieron gliclazida (RR 0,74 IC95% 0,59 a 0,92) y glipizida (RR 0,60 IC95% 0,40 a 0,92) comparados con los que recibieron glibenclamida [115].

A su vez, las SU de vida media larga poseerían mayor riesgo de hipoglucemias severas con hospitalización pero no de ECV o muerte.

Un estudio de cohorte publicado por Douros y col. (2017) comparó el riesgo de eventos cardiovasculares, hipoglucemia severa con hospitalización y muerte entre usuarios de SU de vida media larga (glibenclamida y glimepirida) con sulfonilureas de vida media corta (gliclazida, glipizida, tolbutamida). Respecto de los usuarios de SU de vida media larga, no hubo diferencias respecto del riesgo de IAM (HR 0,86 IC95% 0,55 a 1,34), ACV (HR 0,92 IC95% 0,59 a 1,45) ni muerte (HR 0,81 IC95% 0,66 a 1,00) comparados con los usuarios de SU de vida media corta, pero si en el riesgo de hipoglucemias severas con un mayor riesgo para SU de vida media larga (HR 2,83 IC95% 1,64 a 4,88) [116].

→ *Calidad de evidencia baja.*

Glibenclamida e hipoglucemias severas en ancianos: un estudio descriptivo de 591 pacientes mayores a 80 años que consultaron por complicaciones asociadas a la DM2, 99 fueron por hipoglucemia severa. Se evidenció que la gran mayoría de los mismos se encontraban bajo tratamiento con glibenclamida (n=76) comparado con los que utilizaban gliclazida (n=5) o glimepirida (n=2). No hubo episodios de muerte asociados [116,117]. De acuerdo con el resultado de este y otros estudios, la OMS propone evitar glibenclamida en mayores de 60 años [117–119][23].

La gliclazida podría presentar un perfil de hipoglucemias severas similar a otros antidiabéticos. La RS-MA de Landman y col. (19 ECA, n=6.238), comparó gliclazida con otras sulfonilureas/meglitinidas, metformina, pioglitazona, iDPP4 e inhibidores de la α -glucosidasa. En todo el MA hubo un número muy bajo de eventos de hipoglucemia severa (solo un episodio en un paciente que recibía gliclazida quien además se encontraba recibiendo insulina NPH y un evento de hipoglucemia en el grupo comparador, que se encontraba recibiendo glibenclamida) y la gliclazida fue igualmente efectiva que otros tratamientos para el control glucémico. El riesgo de hipoglucemia no severa entre los pacientes que recibieron gliclazida fue 2,2% y 1,8% en el grupo de otros ADO (RR 1,09 IC95% 0,20-5,78) [120].

→ *Calidad de evidencia muy baja (Riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión por bajo número de eventos).*

Gliclazida es la SU recomendada por la OMS [23].

Estudios observacionales han cuestionado el aumento de riesgo CV, enfermedad CV y de muerte, con resultados contrapuestos [121–124][125–128]. Sin embargo múltiples confundidores pueden jugar un rol importante en estos resultados. Si bien RS-MA sugieren que SU se asocia con mayor mortalidad global, mortalidad CV, IAM y ACV, (Monami 2013, Bain 2016, Powel 2018) los estudios incluidos son de muy baja calidad metodológica con alto riesgo de sesgo, lo cual no permite concluir al respecto [124,129][130].

Hay incertidumbre sobre un riesgo aumentado de mortalidad y mortalidad CV con SU respecto a otros antidiabéticos. Bain y col. realizaron una RS-MA (82 ECA y 26 estudios observacionales) para ECVM y mortalidad asociadas a SU (incluyeron una importante cantidad de estudios con glibenclamida, clorpropamida y tolbutamida) comparadas con otros antidiabéticos (biguanidas, iSGLT2, iDPP4, aGLP1, TZD, insulina) en DM2[130]. En el MA de ECA el resultado para mortalidad fue HR 1,26 IC95% 1,10 a 1,44, y mortalidad CV HR 1,46 IC95% 1,21 a 1,77 asociada a SU comparado con otros antidiabéticos. Respecto a iDPP4 e iSGLT2, las SU aumentan el IAM y ACV. El riesgo de sesgo limita la validez de dichos resultados, como así también la evidencia indirecta dado que casi el 50% de los estudios incluyeron sulfonilureas no recomendadas por esta guía (alguna destinada actualmente a otro uso y otra retirada del mercado) como son la glibenclamida, clorpropa-

mida y tolbutamida. En el reporte varios autores refirieron ser empleados de industrias farmacéuticas que comercializan antidiabéticos más recientes.

→ *Calidad de evidencia muy baja.*

Hay incertidumbre sobre un riesgo diferencial según el tipo de SU respecto a la mortalidad. Una RS y MA en red de estudios observacionales de Simpson y col. tomando a glibenclamida como referencia: gliclazida y glimepirida se asociaron con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas (RR 0,65 IC95% 0,53 a 0,79 para gliclazida y 0,83 IC95% 0,68 a 1,00 para glimepirida); y de mortalidad CV (RR 0,60 IC95% 0,45 a 0,84 para gliclazida y RR 0,79 IC95% 0,57 a 1,11 para glimepirida)[131].

→ *Calidad de evidencia muy baja por ser estudios observacionales con riesgo de sesgo.*

Inhibidores de DPP4 (iDPP4)

Los iDPP4 presentan eficacia intermedia en reducir la HbA1c y se destacan por bajo efecto de hipoglucemias severas y su uso en enfermedad renal. Saxagliptina (y posiblemente alogliptina) se asocian a aumento de insuficiencia cardíaca, sin embargo no está claro si el mismo es efecto de clase. A corto plazo son seguros respecto a eventos CV. Podrían aumentar el riesgo de pancreatitis. La FDA advirtió sobre dolores articulares intensos por su uso que desaparecen con la suspensión.

Los iDPP4 muy probablemente no modifiquen la mortalidad ni reduzcan los ECVM. Rehman y col. (36 ECA doble ciego, n=54.664) concluyeron que los iDPP4 no se asociaron a: mortalidad por todas las causas (RR 1,03 IC95% 0,95 a 1,12); mortalidad CV (RR 1,02 IC95% 0,92 a 1,12); IAM (RR 0,98 IC95% 0,89 a 1,08); ACV (RR 1,02 IC95% 0,88 a 1,17); ERC (RR 1,06 IC95% 0,88 a 1,27); hipoglucemia grave (RR 1,14 IC95% 0,95 a 1,36); cáncer de páncreas (RR 0,54 IC95% 0,28 a 1,04). Solamente encontraron diferencia estadísticamente significativa en efectos adversos insuficiencia cardíaca (RR 1,13 IC95% 1,01 a 1,26); y pancreatitis aguda (RR 1,57 IC95% 1,03 a 2,39)[132].

→ *Calidad de evidencia moderada para mortalidad y ECVM por imprecisión.*

La RS-MA de Savarese y col. tampoco encontró efecto de los iDPP4 en la mortalidad independientemente de la duración del seguimiento: RR 1,06 IC95% 0,56 a 2,01 para seguimiento menor a 29 semanas y RR 1,01 IC95% 0,91 a 1,13 para seguimiento igual a mayor de 29 semanas[133].

Los iDPP4 muy probablemente no disminuyan los ECVM en adultos con DM2. Liu y col. en una RS-MA (189 ECA), mostraron, con intervalos de confianza mucho más estrechos, que los iDPP4 tuvieron un impacto nulo en mortalidad. Para ECVM (3 ECA) OR 0,99 IC95% 0,92 a 1,07 [134].

→ *Calidad de evidencia moderada para mortalidad y ECVM por imprecisión.*

ECA de referencia según principio activo

Los ECA de referencia para los iDPP4 son el Examine (Alogliptina) [135], Savor-TIMI (Saxagliptina) [136] y Tecos (Sitagliptina) [137], con individuos similares: rangos de edad media de 60,3 a 65,0, IMC medio de 29,5 a 32,8 kg/m², HbA1c basal media de 7,2 a 8,7%, glucemia plasmática en ayunas (GPA)

media de 147 a 157 mg/dl y una mediana de duración de DM2 de 7,2 a 13,9 años. Alogliptina, saxagliptina y sitagliptina no aumentaron los eventos CV respecto del placebo a corto plazo (ECA de no inferioridad).

Saxagliptina (y posiblemente alogliptina) muy probablemente aumentan los episodios de insuficiencia cardíaca. El estudio SAVOR-TIMI evaluó la saxagliptina versus placebo en DM2 con antecedentes o en riesgo de eventos cardiovasculares (n=16.492) y encontró una tasa de ICC significativamente más alta que requirió hospitalización [136]. Un resultado similar sucedió con el estudio EXAMINE con alogliptina (n=5.380) donde se observa una diferencia numérica, pero no estadísticamente significativa [135]. *Por esta razón la FDA (4 de mayo del 2016) alerta que saxagliptina y alogliptina pueden aumentar el riesgo de ICC, en particular en personas que ya tienen enfermedad cardíaca o renal [138].*

Verma y col. en su RS-MA, sugieren efecto de clase para insuficiencia cardíaca (RR 1,13 IC95% 1,01 a 1,26) pero al incluir solo los 3 grandes ECA, el aumento fue similar, pero no significativo (RR 1,14 IC95% 0,97 a 1,32)[139].

Los iDPP4 (incluyendo Saxagliptina y Alogliptina) muy probablemente aumenten los eventos de ICC en adultos con DM2. En la RS-MA de Kongwatharapong y col. donde se incluyeron 54 estudios, los iDPP4 no se asociaron con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca respecto a los comparadores (RR 1,10 IC95% 0,99 a 1,22; p=0,062)[140].

→ *Calidad de la evidencia moderada por imprecisión.*

Los iDPP4 (excluyendo Saxagliptina y Alogliptina) muy probablemente no se asocien a ICC en adultos con DM2. Luego hicieron un análisis de sensibilidad donde analizaron según si estaban incluidos los estudios SAVOR-TIMI, EXAMINE y TECOS. Se observó un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, incluyendo el SAVOR-TIMI y el EXAMINE, y retirando el TECOS (RR 1,66 IC95% 1,02 a 1,33; p=0,020). Cuando incluyen el TECOS y excluyen del análisis el SAVOR-TIMI y el EXAMINE, se pierde la asociación (RR 0,97 IC95% 0,83 a 1,13; p=0,772) [140]. La edad mayor a 65 años, la duración de la diabetes de más de 10 años y el IMC mayor a 30 kg/m² se asociaron con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en personas que usan saxagliptina.

→ *Calidad de la evidencia moderada por imprecisión.*

Li y col. en el año 2016 publicaron una RS-MA del efecto de los iDPP4 sobre la insuficiencia cardíaca y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con DM2 [141]. Incluyeron 43 ECA (n=68.775) y 12 estudios observacionales (n=1.777.358) donde compararon los iDPP-4 contra placebo o modificaciones del estilo de vida u otros fármacos antidiabéticos. Analizando solamente los ECA, les dio un riesgo de insuficiencia cardíaca similar entre el uso de iDPP4 respecto del control (42/15.701 frente a 33/12.591; OR 0,97 (IC95% 0,61 a 1,56); diferencia de riesgo de menos 2 eventos (IC95% 19 eventos menos a 28 eventos más) por 1.000 pacientes con DM2 en cinco

años). Los estudios observacionales proporcionaron estimaciones del efecto consistentes con los hallazgos de los ECA, pero con evidencia de muy baja calidad.

Los iDPP4 muy probablemente aumenten la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Con respecto al evento de hospitalización por insuficiencia cardíaca, reportados en 5 ECA, observaron una tendencia a riesgo mayor en el grupo iDPP4 contra el grupo control (622/18.554 vs 552/18.474; OR 1,13 (IC95% 1,00 a 1,26); diferencias de efectos absolutos anticipados 0,4% más (0 más a 0,7 más))[141].

→ *Calidad de la evidencia moderada por imprecisión.*

Los estudios observacionales, mostraron un riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca de (OR ajustado) 1,41 IC95% 0,95 a 2,09.

→ *Calidad de evidencia muy baja.*

Los iDPP4 reducen la HbA1c y el peso corporal, a su vez muy probablemente no aumenten la incidencia de hipoglucemias. La RS-MA de Eleni Bekiari y col., observó una reducción de los niveles de HbA1c de los iDDP4 en comparación con placebo -0,69% (IC95% -0,83 a -0,56%; I2=82%). El tratamiento con iDPP4 tuvo un efecto favorable sobre el peso corporal en comparación con las SU (-1,35 kg IC95% -2,04 a -0,66; I2=94%). El OR para la incidencia de cualquier hipoglucemia fue de 0,83 (IC95% 0,59 a 1,16; I2=0%) en comparación con placebo y 0,19 (IC95% 0,15 a 0,24; I2=78%) en comparación con otros antidiabéticos [142].

Los iDPP4 muy probablemente no aumenten las hipoglucemias severas en adultos con DM2. La RS-MA de Cai y col. (10 ECA, n=2.888) no se observó una asociación con hipoglucemias (RR 0,89 IC95% 0,63 a 1,27) en comparación con placebo [143].

→ *Calidad de evidencia moderada.*

Según la RS-MA de Maruthur y col. (ya comentada) donde analizaron diferentes monoterapias y combinaciones basadas en metformina, se observó una reducción de la HbA1c similar para monoterapias y combinaciones. Los iDPP4 presentaron similar riesgo de hipoglucemias con respecto a la metformina, y un marcado descenso del riesgo comparado con SU, TZD o insulina [103].

→ *Calidad de evidencia alta para reducción de HbA1c y peso corporal.*

→ *Calidad de evidencia moderada por imprecisión para hipoglucemias.*

El uso de iDPP4 asociado a SU aumenta las hipoglucemias comparado con SU. La RS-MA de Salvo y col. (10 estudios, n=6.546) evaluó SU-iDPP4 vs SU-placebo. Para hipoglucemias se observó RR 1,52 IC95% 1,29 a 1,80 para la asociación SU-iDPP4 con NND=17 en los primeros 6 meses; NND=15 entre 6,1 a 12 meses y NND=8 para más de un año [144].

→ *Calidad de evidencia alta.*

Otros EA. La FDA advirtió en 2015 (28 de agosto) que ante el uso de cualquier iDPP4 se reportaron casos de causa **dolor articular que puede llegar a ser intenso e incapacitante**. Una vez que los pacientes suspendieron el uso del medicamento, sus síntomas se vieron aliviados, por lo general en menos de un mes. Algunos volvieron a manifestar un dolor intenso en las articulaciones cuando reiniciaron el uso del mismo medicamento o empezaron a tomar otro iDPP4.

Eficacia y seguridad ante enfermedad renal crónica (tasa estimada de filtración glomerular menor a 60 ml/ min/1,73m²).

Los iDPP4 presentan la ventaja frente a los secretagogos clásicos (ej. SU) de no producir hipoglucemias, dado que su mecanismo estimulador de la secreción de insulina es dependiente de la glucosa, característica que los hace especialmente atractivos en presencia de enfermedad renal crónica (ERC) por la predisposición de estos individuos a desarrollar hipoglucemias. Sitagliptina, vildagliptina (y saxagliptina) precisan ajuste de dosis, dado que su eliminación es fundamentalmente renal. La linagliptina se elimina por vía hepatobiliar y su vida media apenas se prolonga en la ERC avanzada.

Walker y col. realizaron una RS-MA (12 estudios: n=4.403 con ERC, n=239 en diálisis), con una mediana de seguimiento de 50 semanas. La edad promedio era de 65 años y HbA1c basal entre 6,7 y 8,7%. Los iDPP4 disminuyeron HbA1c (DMP -0,48% IC95% -0,61 a -0,35) vs placebo. En cambio, comparado con otros hipoglucemiantes no encontraron efectos adicionales para reducir la glucemia. No hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas o eventos CV ni EA entre iDPP4 y otros comparadores. Hubo 24 muertes (2,6%) en personas que recibieron iDPP4 y 26 muertes (3,2%) en la rama control. La ICC se informó sólo en 3 estudios y los datos no se resumieron. Con respecto al placebo, no hubo diferencia para hipoglucemias (RR 0,96 IC95% 0,73 a 1,26) ni aumento de la mortalidad [145].

La RS-MA Singh-Franco (14 estudios, n=2.261), rango de edad entre 49 a 79 años, la mayoría (57%) tenían ERC categoría G3a o G3b (IFGe de 30 a 59 ml/min), 32% ERC categoría G4 o G5 (IFGe menor a 30 ml/min) y 11% estaban en diálisis. Los riesgos de desarrollar EA graves (RR 0,99 IC95% 0,78 a 1,26), EA relacionados con medicamentos (RR 0,99 IC95% 0,78 a 1,26), EA totales (RR 1,04 IC95% 0,92 a 1,17) y muertes (RR 0,81 IC95% 0,46 a 1,45) no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos iDPP4 y placebo durante 54 semanas [146].

En consistencia con los trabajos previos, Kamiya y col. tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a resultados adversos en pacientes con ERC tratados con iDPP4, como hipoglucemia (OR 1,5 IC95% 0,98 a 1,84), mortalidad (OR 0,88 IC95% 0,42 a 1,86), ni efectos adversos graves (OR 0,86 IC95% 0,65 a 1,15) [147].

Meglitinidas

(repaglinida y nateglinida)

Repaglinida es similar a metformina (pero más efectiva que nateglinida) en reducir HbA1c. Comparada con SU son similares en control glucémico y aumento de peso pero posiblemente producen menos hipoglucemias. Ambas meglitinidas se asocian a aumento de peso e hipoglucemias y tasas de abandono de la medicación. Otros EA: diarreas. No hay datos respecto a reducción de eventos CV ni otros resultados críticos. Requiere ajuste con deterioro de la función renal[148].

NICE (2015): para droga de inicio, realizó 10 MA en red, que concluyen en que la repaglinida fue la droga con mejor performance respecto del cambio en HbA1c a 3, 6 y 12 meses. Sin embargo, las meglitinidas fueron la segunda droga con mayor probabilidad de episodios de hipoglucemia (luego de SU) y de ganancia de peso a 12 meses (al igual que pioglitazona). A su vez igualaron a SU en el mayor abandono por EA[25].

Las meglitinidas podrían presentar igual eficacia para el control glucémico que sulfonilureas, con menor riesgo de hipoglucemias. Un ECA comparó repaglinida vs glibenclamida como monoterapia, mostrando que son similares para control glucémico [149]. Respecto del riesgo de hipoglucemias, repaglinida presentó menor frecuencia de episodios, pero sin diferencias en el número de personas que los presentaron. [149]

→ *Baja calidad de evidencia por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.*

Las meglitinidas probablemente poseen similar eficacia que la metformina para el control glucémico. La RS-MA de Black y col. en 2007 (15 ECA, n=3.781) comparó meglitinidas contra placebo y contra metformina. Ningún estudio reportó el efecto de meglitinidas respecto de desenlaces críticos como mortalidad ni eventos cardiovasculares. Respecto del control glucémico, las meglitinidas versus placebo reducen HbA1c, con mayor potencia para repaglinida (2 ECA, n=342) -0,1% a -2,1% que para nateglinida -0,2% a -0,46%. Repaglinida comparado con metformina (3 ECA, n=248): repaglinida tuvo una reducción similar en HbA1c (Diferencia de medias 0,05 IC95% -0,6 a 0,7), mayor ganancia de peso (hasta 3 kg en 3 meses), menor frecuencia de diarrea y mayor de hipoglucemias leves [150].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

Combinada: NICE realizó 10 MA en red para primera intensificación, con metformina-SU como referencia [25]. Respecto del control glucémico, la combinación metformina-nateglinida fue la que mejor ranking alcanzó a 12 meses, pero no a 3 ni 6 meses. Respecto de hipoglucemias, de las 12 combinaciones, nateglinida-metformina fue la tercera combinación en cuanto a mayor incidencia de hipoglucemias (después de metformina-sulfonilurea y sulfonilurea-pioglitazona). Nateglinida-metformina fue la segunda en abandono por EA luego de acarbosa-metformina. No se incluyeron estudios respecto del cambio de peso con esquemas combinados que incluyan meglitinidas[25].

Segunda intensificación. NICE realizó 6 MA en red, con el comparador metformina-NPH. Respecto del control glucémico a 12 meses, de las 32 combinaciones posibles, solo NPH-metformina-repaglinida fue más efectiva que NPH-metformina en reducir los niveles de HbA1c, seguido por insulina aspártica-pioglitazona. La combinación triple de repaglinida-metformina-SU tuvo la mayor tasa de abandonos totales, mientras la menor fue para insulina bifásica aspártica-repaglinida[25]. Respecto del cambio de peso, la combinación insulina aspártica-repaglinida, se asoció con los mayores rankings de aumento de peso [25].

Hipoglucemias y otros EA. SIGN refiere que las meglitinidas son efectivas para el control glucémico pero con riesgo de hipoglucemias menores. Al comparar meglitinidas con metformina, se evidenció que los individuos que reciben meglitinidas tienen mayor ganancia de peso y mayor riesgo de hipoglucemias [28]. Calidad de la evidencia alta. Colombia señala que las meglitinidas pueden usarse en lugar de SU, especialmente en personas con horarios irregulares de comidas o quienes desarrollan hipoglucemias postprandiales con SU [20]. Canadá sugiere que se podrían utilizar meglitinidas en lugar de glibenclamida para reducir el riesgo de hipoglucemia, particularmente en personas con hábitos alimentarios irregulares[27]. ACP no considera meglitinidas [26].

Dentro de las meglitinidas, la nateglinida actualmente no se encuentra disponible en la Argentina.

Pioglitazona

La pioglitazona es efectiva para control glucémico con posible reducción de eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo se asocia a mayor riesgo de ICC, edemas periféricos, aumento de peso y, probablemente a mayor incidencia de fractura ósea y de cáncer de vejiga. La rosiglitazona aumentaría el riesgo de IAM y ACV respecto a pioglitazona. El balance entre beneficios y riesgo no es tan claro.

Todas las GPC destacan para pioglitazona (TZD), que los beneficios (similar disminución HbA1c que otros ADO, baja evidencia para disminución de mortalidad y de complicaciones micro y macrovasculares) no son claramente superiores a los riesgos. Por ello Colombia recomienda débil en contra[20]. Canadá (2018) no emite recomendación (sólo la muestra como opción en un cuadro)[27]. NICE, si bien la señala como el ADO más costo efectivo para el Reino Unido, indica revisar la seguridad y eficacia después de 3-6 meses del inicio y sólo continuar en quienes obtienen beneficios [25]. SIGN, analiza el ECA PROactive y algunas RS-MA de efectividad sobre HbA1c y eventos CV. Ambas GPC identifican como EA: insuficiencia cardíaca, cáncer de vejiga y fractura ósea y, como contraindicación, la insuficiencia hepática [28]. Los factores de riesgo para estos EA (ej. edad avanzada), deben evaluarse cuidadosamente antes del tratamiento.

El ya citado ECA ADOPT (2006) (n=4.360 DM2 reciente) comparó metformina, glibenclamida o rosiglitazona: la rosiglitazona causó un mayor aumento de peso, edemas periféricos y elevación del colesterol LDL. También hubo un aumento inesperado en las fracturas en mujeres [95].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo (alta tasa de abandono que coincidió con alertas de la droga) y por ser evidencia indirecta para pioglitazona.*

Otro estudio relevante fue el ECA PROactive[151] (n=5.238 DM2 con enfermedad macrovascular establecida en 19 países europeos), que comparó pioglitazona 15 a 45 mg contra placebo a 3 años. El evento principal fue la combinación de mortalidad por todas las causas, IAM no fatal, revascularización vascular central o periférica, ACV y amputación, no encontrando diferencia significativa entre ambos grupos (HR 0,90 IC95% 0,80 a 1,02). Como objetivo secundario fue tiempo al primer evento (mortalidad por todas las

causas, mortalidad CV, IAM no fatal y ACV) encontrando un HR 0,84 IC95% 0,72 a 0,98 para pioglitazona respecto al placebo.

→ *Calidad de evidencia moderada.*

Pérez y col. realizaron un ECA (2009), para comparar la combinación metformina-pioglitazona a 6 meses contra las mismas terapias individualmente (aproximadamente 200 por rama). Completaron el estudio solamente el 70% de los participantes. La combinación metformina-pioglitazona, redujo la HbA1c -1,83% en comparación con -0,96% y -0,99% para pioglitazona y metformina respectivamente. La mayoría de los EA globales fueron leves a moderados. El peso se mantuvo en la rama de tratamiento combinado (+0,69 kg), aumentó en la rama pioglitazona (+1,64 kg) y disminuyó en la rama metformina (-1,28 kg). Hubo solamente 6 casos de hipoglucemias en todo el estudio (1%, 0,5% y 1,4% en la rama combinada, pioglitazona y metformina, respectivamente)[152].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (pérdida en el seguimiento).*

Una posible utilidad específica de la pioglitazona es en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA, en inglés NASH), la cual se asocia a obesidad y DM2, con inflamación y lesión de las células hepáticas [153]. Su tratamiento principal es la pérdida de peso. La pioglitazona, al actuar sobre los PPAR gamma, mejoraría la sensibilidad del tejido adiposo a la insulina, promoviendo el depósito de ácidos grasos libres en este tejido y no de forma ectópica en el hígado, con mejoría hepática por biopsia [154][155].

RS-MA

Pioglitazona muy probablemente no disminuye la mortalidad por todas las causas. La pioglitazona muy probablemente reduce los ECVM combinados. La RS-MA de Hung-Wei Liao y col. (2017) (9 ECA, n=12.026 diabetes, prediabetes o insulino resistencia), comparó la pioglitazona contra SU o placebo, para ECVM, fractura ósea y cáncer a un año de seguimiento o más[156]. Pioglitazona posee sólo menor riesgo global de ECVM (5 ECA: RR 0,83 IC95% 0,72 a 0,97). El riesgo de IAM fue de (5 ECA) RR 0,80 IC95% 0,62 a 1,03 y de ACV (5 ECA) RR 0,78 IC95% 0,60 a 1,02 respecto a SU o placebo. No hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad por todas las causas (7 ECA: RR 0,93 IC95% 0,80 a 1,09; I²=0%).

→ *Calidad de evidencia moderada (para mortalidad total por imprecisión y para ECVM por riesgo de sesgo).*

La pioglitazona aumenta la insuficiencia cardíaca y el edema. En la misma RS-MA, la pioglitazona se asoció con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (5 ECA: RR 1,32 IC95% 1,14 a 1,54; I²=0%) y fractura ósea (4 ECA: RR 1,52 IC95% 1,17 a 1,99; I²=39%), como también a mayor riesgo de ede-

mas (7 ECA: RR 1,63 IC95% 1,52 a 1,75; I²=0%) y aumento de peso (4 ECA: RR 1,60 IC95% 1,50 a 1,772; I²=64%) respecto a SU o placebo[156]. Si bien no hubo una diferencia significativa de desarrollar cáncer (4 ECA: RR 0,91 IC95% 0,77 a 1,08; I²=0%), el riesgo para de cáncer de vejiga fue marginalmente significativo (2 ECA: RR 1,87 IC95% 0,98 a 3,57; I²=0%)[156].

→ *Calidad de evidencia alta para ICC y moderada para fractura ósea.*

La pioglitazona muy probablemente aumente la incidencia de cáncer de vejiga en relación dosis-respuesta. La RS-MA de Tang y col. (2018) (2 ECA, n=9.114 con seguimiento a 5 años; 20 estudios observacionales, n=4.846.088 a 10 años), señaló riesgo de cáncer de vejiga límite en los ECA (OR 1,84 IC95% 0,99 a 3,42) y sin significancia al retirar del análisis aquellos diagnosticados dentro del año de iniciar pioglitazona (OR 1,63 IC95% 0,78 a 3,38). Sin embargo, los estudios observacionales, tuvieron un aumento de riesgo de cáncer para pioglitazona versus aquellos que nunca la utilizaron (OR 1,13 IC95% 1,03 a 1,25), donde el análisis de sensibilidad evidenció que a mayor tiempo de consumo mayor riesgo (mayor a 2 años OR 1,49; entre 1 y 2 años OR 1,25; menor a 1 año OR 1,07). La misma correlación se observó cuando analizaron las dosis [157]. Estos datos darían robustez a la asociación (principio de causalidad de gradiente dosis-respuesta, de Bradford Hill[158]). En 2011 la FDA comunicó que pioglitazona puede estar vinculado a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga en DM2.

→ *Calidad de evidencia moderada por imprecisión y evidencia indirecta pero se aumenta por gradiente dosis-respuesta.*

La pioglitazona muy probablemente aumente las fracturas óseas. La RS-MA de Loke (2009) de rosiglitazona y pioglitazona (10 ECA, n=13.715; 2 estudios observacionales, n=31.679) evidenció aumento de fracturas generales (OR 1,45 IC95% 1,18 a 1,79; I²=27%). El análisis de subgrupo observó sólo riesgo aumentado en mujeres (OR 2,23 IC95% 1,65 a 3,01; I²=0%) y no así en hombres (OR 1,00 IC95% 0,73 a 1,39; I²=0%)[159].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

La RS-MA de Pavlova y col. (2018), incluyó 6 ECA (n=3.172, DM2 media de edad 56,6), con pioglitazona 15 a 45 mg como monoterapia o combinación con seguimiento máximo a 3 años y 7 meses. Pioglitazona no se asociaría globalmente a fractura (OR 1,18 IC95% 0,82 a 1,71, I²=6%), ni en mujeres (OR 2,02 IC95% 0,94 a 4,38; I²=9%) ni en hombres (OR 0,82 IC95% 0,51 a 1,33; I²=0%) [160].

→ *Calidad de evidencia muy baja, por riesgo de sesgos, imprecisión y probable sesgo de publicación (este último RS-MA financiado por la industria, incluyó primarios con una baja incidencia de eventos).*

La RS-MA de Liao y col. ya citada, evaluó también la asociación del uso de pioglitazona y las fracturas, estableció un RR 1,52 1,17 a 1,99[156].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

Inhibidores de SGLT2 (iSGLT2)

Los iSGLT2 reducen la mortalidad por todas las causas, ECVM e insuficiencia cardíaca en DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, ya sea cardio, cerebrovascular o periférica (99% presentaban por lo menos uno de estos componentes). Muy probablemente reducen los eventos renales en esta población. Presentan mayor incidencia de infecciones urinarias y genitales. Canagliflozina aumenta el riesgo de fracturas y amputaciones. Las guías seleccionadas son contemporáneas a estos ADO por lo que algunas aportan análisis parciales de los mismos.

NICE realiza evaluaciones de costoefectividad para empagliflozina 10 mg y 25 mg (actualización 2016), canagliflozina 100 mg y 300 mg (actualización 2014/2016) y dapagliflozina 5 y 10 mg (actualización 2009/2016). De ello, propone iSGLT2 monoterapia, sólo si metformina, SU, iDPP4 o pioglitazona están contraindicados o no son tolerados. Combinado (metformina-iSGLT2) sólo si SU está contraindicada o no es tolerada o existe riesgo significativo de hipoglucemia. Es una opción de triple terapia en combinación con metformina más una SU o pioglitazona. O bien, en combinación con insulina con o sin otros ADO [25]. La Agencia del Reino Unido MHRA (2015) recomienda realizar pruebas de cetonas incluso en personas con glucemias casi normales antes de iniciar iSGLT2 [161].

Colombia sugiere iSGLT2 como terapia inicial doble (débil) basándose en un solo ECA (2012) con metformina-dapagliflozina (5 y 10 mg) vs metformina-placebo, como terapia inicial en DM2 con seguimiento a sólo 24 semanas, con mayor disminución de HbA1c (-2,05% vs -1,35%) y peso (-2,66 kg vs -1,29 kg) comparado con metformina. Los EA más frecuentes de metformina-dapagliflozina fueron síntomas urinarios (7,6 % vs 4,3 %), o de infección del tracto genital (vulvovaginitis o balanitis: 8,5 % vs 2,4 %). No hubo hipoglucemias severas en ninguno de los dos grupos. No se reportaron muertes, IAM o complicaciones microvasculares, posiblemente asociado al corto tiempo de seguimiento [20][162].

Honduras sugiere (débil) iSGLT2 como opción en la segunda intensificación (tres drogas) luego de metformina-SU [24]. Aporta un ECA (n=666; año 2013) con metformina-SU-empagliflozina (10 mg o 25 mg) vs metformina-SU-pla-

cebo inicialmente a 24 semanas, con extensión del 70,9% doble ciego por 52 o más semanas (n=472). A la semana 76, la diferencia ajustada fue favorable a metformina-SU-empagliflozina: HbA1c -0,7% (10 mg o 25 mg; $p<0,001$), peso -1,8 kg y -1,6 kg (10 o 25 mg respectivamente, $p<0,001$), y disminución en la PAS -2,2mmHg (10 mg, $p=0,021$) y -2,1 mmHg (25 mg, $p=0,029$)[163].

ACP, no encontró diferencias como monoterapia entre metformina e iSGLT2 en disminuir la HbA1c [26][162,164,165]. La combinación de metformina-iSGLT2 fue superior a la metformina-iDPP4 (DM HbA1c 0,17% IC95% 0,08% a 0,26%) [166–169] y a metformina-SU (DM HbA1c 0,17% IC95% 0,10% a 0,20%) [170–174]. Peso: los iSGLT2 reducen el peso más que metformina (DM -1,4 kg a -1,3 kg) [162,165] o iDPP4 (DM -2,7 a -2,5 kg) [175]. Metformina-iSGLT2 reduce más el peso que metformina (DM -2,0 kg IC95% -2,5 a -1,5 kg) [176],177] y que metformina-SU (DM -4,7 kg IC95% -5,0 a -4,4 kg) [171–173]. *Presión arterial*: iSGLT2 reduce más la PA que metformina (DM -2,8 mmHg IC95% -3,0 a -2,6 mmHg) [162] [164]; que metformina-SU (DM PAS -5,1 mmHg IC95% -6,0 a -4,2 mmHg) y que metformina-iDPP4 (DM PAS -4,1 mmHg IC95% -4,6 a -3,6 mmHg) [166–169]. *Hipoglucemias*: metformina-iSGLT2 se asoció con un menor riesgo de hipoglucemia grave que la metformina-SU [173] [174] [178]. *Infecciones genitales micóticas*: iSGLT2, utilizados solos o combinados aumentan el riesgo de infecciones micóticas genitales en comparación con todas las monoterapias o terapias combinadas [179].

Canadá 2018: recomienda iSGLT2, específicamente empagliflozina (canagliflozina débil), en primera intensificación en los subgrupos con ECV preexistente, o ante antecedente de internación por ICC o progresión de la nefropatía (IFGe mayor a 30 ml/min/1,73m²)[27]. Los iSGLT2 como monoterapia, reducen HbA1c -0,4% a -0,7%, con baja tasa de hipoglucemias y descenso de 2 a 3 kg. Empagliflozina y canagliflozina se relacionaron con la reducción de los principales resultados CV en individuos con ECV clínica existente [180] [181]. Empagliflozina presenta significativamente menos ECV (muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal) en comparación con su placebo para una mediana de seguimiento de 3,1 años (10,5% vs 12,1%; HR 0,86 $p<0,001$ para la no inferioridad, $p=0,04$ para la superioridad), que fue impulsado por una disminución significativa en la mortalidad CV ya que los eventos no mortales no se redujeron significativamente. En un análisis secundario, la empagliflozina se asoció con una reducción significativa de las hospitalizaciones por ICC (4,1 frente a 2,7%; HR 0,65 IC95% 0,50 a 0,85) [180][182].

ECA y RS-MA

Las RS-MA confirmaron los beneficios de iSGLT2 para los principales resultados CV [183–185]. Pero se observan diferencias importantes según cada droga por lo que se analizan por separado empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina.

Empagliflozina

La empagliflozina reduce la mortalidad por todas las causas y los ECVM en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida.

→ *Calidad de evidencia alta.*

El ECA *EMPA-REG-RESULTADOS* (2015, n=7.020, 42 países) incluyó un 70% aproximadamente de pacientes masculinos, una media de edad de 63 años, una media de índice de masa corporal de 30 kg/m² y con IAM o ACV, estenosis de la arteria coronaria del 50% o más, revascularización coronaria previa y enfermedad vascular periférica o bien con alto riesgo de enfermedad cardiovascular [180]. El 99% presentaban por lo menos un componente cardiovascular (enfermedad coronaria 75%, compromiso multivaso coronario 47%, IAM 46%, bypass coronario 24%, ACV 24%, arteriopatía periférica 20%, coronariopatía de un vaso 10% o falla cardíaca 10%). Se aleatorizaron a agregar empagliflozina 10 mg, 25 mg o placebo. La HbA1c media al inicio estuvo aproximadamente en 8%. En el 57%, la duración de la diabetes fue más de 10 años. Al inicio del estudio, el 74% recibía metformina, el 48% insulina, el 43% SU y el 11% iDPP4. Luego de 12 semanas podrían ajustarse o agregarse otros antidiabéticos según los objetivos de las guías locales.

Interrumpieron la medicación el 29% del placebo y el 23% de empagliflozina, con 13% y 11,5% debido a EA. Se realizaron cambios en: 31,5% del placebo y el 19,5% de empagliflozina. Los dos grupos de empagliflozina 10 y 25 mg se combinaron para el análisis, porque las tasas de eventos fueron casi idénticas (muertes CV del 3,8% con 10 mg y del 3,5% con 25 mg).

Resultados: reducción del 38% del riesgo para muerte CV (HR 0,62 IC95% 0,49 a 0,77; p<0,001) y una reducción del riesgo del 32% en la mortalidad por cualquier causa (HR 0,68 IC95% 0,57 a 0,82; p<0,001), así como una reducción del 55% en la insuficiencia cardíaca.

RS-MA

En 2018 Radholm y cols realizaron una RS-MA sobre los inhibidores de SGLT2. Los resultados evaluados fueron muerte, enfermedad vascular, renal y seguridad [187]. Analizaron en conjunto todos los iSGLT2, y luego por separado contra cualquier comparador. Para esto se analizaron los datos de 82 ECA, cuatro resúmenes y seis informes regulatorios. Para los resultados de eficacia se incluyeron desde 15.139 a 32.893 individuos y para los resultados de seguridad fue desde 22.762 a 52.305. La duración media de los estudios fue entre 1,3 y 188,2 semanas, la edad promedio de los participantes fue entre 48,1 y 68,4 años y hubo un porcentaje de hombres entre 44,2% y 89,5% [187].

- **La empagliflozina reduce la mortalidad por todas las causas y ECVM en adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.** Para mortalidad por todas las causas el uso de empagliflozina se observa un

RR 0,68 IC95% 0,57 a 0,81 y una reducción de los ECVM RR 0,87 IC95% 0,75 a 0,99 [187].

→ *Calidad de evidencia alta.*

- **La empagliflozina muy probablemente reduce los eventos renales en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** con un RR 0,57 IC95% 0,42 a 0,78. Para este desenlace combinaron disminución del filtrado glomerular o diálisis o muerte renal [187].

→ *Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta por desenlaces combinados.*

- **La empagliflozina muy probablemente no se asocia con amputaciones en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** con un RR 1,02 IC95% 0,72 a 1,45 [187].

→ *Calidad de evidencia moderada por imprecisión.*

- **La empagliflozina disminuye los eventos de insuficiencia cardíaca en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** con un RR 0,66 IC95% 0,51 a 0,86 [187].

→ *Calidad de evidencia alta.*

- **La empagliflozina muy probablemente no aumenta las fracturas en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida con un RR 0,86 IC95% 0,69 a 1,08 [187].

→ *Calidad de evidencia moderada por imprecisión.*

- **La empagliflozina aumenta las infecciones genitales en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** con un RR 3,04 IC95% 2,45 a 3,76 [187].

→ *Calidad de evidencia alta.*

Canagliflozina

El programa *CANagliflozin cardioVascular Assessment Study* (CANVAS), integró los hallazgos de 2 ECA (n=10.142 DM2; n=4.330 en CANVAS y n=5.812 en CANVAS-R), incluyó un 65% aproximadamente de pacientes masculinos (media de edad de 63, media IMC 32 kg/m²), con un 66% con enfermedad CV establecida (enfermedad vascular aterosclerótica sintomática: coronaria, cerebrovascular o periférica) y un 34% con 50 años o más con al menos 2 FRCV (duración de la DM2 10 años o más, PAS mayor a 140 mmHg con ≥1 antihipertensivo, fumador actual, albuminuria, o colesterol HDL <18 mg/dl), con seguimiento medio de 3,5 años. Canagliflozina vs placebo redujo muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal (26,9 vs 31,5 por 1000 años/persona respectivamente; HR 0,86 IC95% 0,75 a 0,97; p<0,001 para la no inferioridad

y $p=0,02$ para la superioridad). No hubo diferencias estadísticas en los eventos individuales del resultado compuesto. Hubo una reducción en la hospitalización para la insuficiencia cardíaca.

La disminución en ECVM fue solo encontrada en aquellos con enfermedad CV. EA: canagliflozina se asoció con un aumento de fracturas (HR 1,26 IC95% 1,04 a 1,52), infecciones genitales y depleción de volumen, riesgo de amputación de extremidades inferiores (HR 1,97 IC95% 1,41 a 2,75). Este riesgo fue mayor en los participantes con una amputación previa.

Efectos adversos

Los iSGLT2 se asocian con un riesgo 3 a 4 veces mayor de infecciones micóticas genitales, infecciones del tracto urinario, depleción de volumen, y raramente lesión renal aguda e insuficiencia renal aguda [188,189]. El tratamiento con canagliflozina se asocia con un mayor riesgo de fracturas y un doble aumento del riesgo de amputaciones [190][181]. En un análisis retrospectivo, la empagliflozina no se asoció con un mayor riesgo de amputaciones en el ensayo EMPA-REG [191]. Algunos informes reportaron aumento del riesgo de cáncer de vejiga con dapagliflozina [192].

RS-MA

- **Canagliflozina muy probablemente reduce la mortalidad por todas las causas** (RR 0,87 IC95% 0,74 a 1,01) y reduce los ECVM (RR 0,85 IC95% 0,75 a 0,97) **en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** [187].
→ *Calidad de evidencia moderada para mortalidad por imprecisión y alta para ECVM.*
- **Canagliflozina reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** con un RR 0,67 (IC95% 0,52 a 0,87) [187].
→ *Calidad de evidencia alta.*
- **Canagliflozina muy probablemente reduce los eventos renales en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** con un RR 0,6 (IC95% 0,47 a 0,76). Para este desenlace combinaron disminución del filtrado glomerular o diálisis o muerte por causa renal [187].
→ *Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta por desenlaces combinados.*
- **Canagliflozina aumenta las amputaciones en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** con un RR 1,97 (IC95% 1,41 a 2,75) [187].
→ *Calidad de evidencia alta.*

- **Canagliflozina aumenta el riesgo de fracturas en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** con un RR 1,22 (IC95% 1,02 a 1,46) [187].
→ *Calidad de evidencia alta.*
- **Canagliflozina aumenta las infecciones genitales en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida** con un RR 3,38 (IC95% 2,87 a 4) [187].
→ *Calidad de evidencia alta.*

Dapagliflozina

A principios del año 2019 se publicó el estudio DECLARE-TIMI 58[193]. Este fue el tercer estudio de seguridad cardiovascular del grupo de los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa (iSGLT2), luego del EMPA-REG OUT-COME con empagliflozina y CANVAS con canagliflozina.

Se realizó un estudio multicéntrico (882 centros en 33 países), randomizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó el efecto de dapagliflozina 10 mg/día frente a placebo. Se incluyeron 17.160 participantes con DM2, un 63% aproximadamente de pacientes fueron masculinos, con una media de edad de 64 años, una media de índice de masa corporal de 32 kg/m². Un 40% de los participantes tenían enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. La mediana de duración de diabetes era de aproximadamente 10 años. El objetivo principal de seguridad incluía los eventos cardiovasculares mayores (ECVM).

Los dos objetivos primarios de eficacia incluían ECVM y una combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los objetivos secundarios de eficacia incluían un objetivo combinado renal (reducción \geq 40% del filtrado glomerular, enfermedad renal terminal, muerte de causa renal o cardiovascular) y la mortalidad por cualquier causa. El seguimiento medio fue de 4,2 años. Un total de 3962 pacientes interrumpieron el régimen del ensayo prematuramente, a una tasa del 5,7% por año, incluidos 1811 de 8574 pacientes (21,1%) en el grupo de dapagliflozina y 2151 de 8569 (25,1%) en el grupo de placebo.

Con respecto a la eficacia, con dapagliflozina se observó una tasa más baja del evento combinado muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca que el placebo (4,9% frente a 5,8%; índice de riesgo 0,83 IC95% 0,73 a 0,95; p=0,005). Esta diferencia se debe a la hospitalización por falla cardíaca (HR 0,73 IC95% 0,61 a 0,88), no por muerte cardiovascular (HR 0,98 IC95% 0,82 a 1,17).

La dapagliflozina no produjo una tasa más baja de ECVM que el placebo (8,8% y 9,4% en los dos grupos (HR 0,93 IC95% 0,84 a 1,03; p=0,17).

La incidencia del evento compuesto renal fue del 4,3% en el grupo de dapagliflozina y del 5,6% en el grupo de placebo (HR 0,76 IC95% 0,67 a 0,87).

En cuanto a la seguridad hubo un aumento significativo de la cetoacidosis diabética, siendo ésta un evento raro (0,3% frente al 0,1%; $p=0,02$) y de las infecciones genitales (0,9% frente al 0,1%; $p<0,001$). Dapagliflozina no aumentó las hipoglucemias, ni el riesgo de amputaciones, cáncer de vejiga o gangrena de Fournier.

- **Dapagliflozina muy probablemente no reduce la mortalidad por todas las causas** (HR 0,93 IC95% 0,82 a 1,04), **ni reduce los ECVM** (HR 0,93 IC95% 0,84 a 1,03) **en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida**[193].
→ *Calidad de evidencia moderada por imprecisión.*
- Dapagliflozina reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en personas con DM2 con un HR 0,73 (IC95% 0,61 a 0,88)[193].
→ *Calidad de evidencia alta.*
- Dapagliflozina muy probablemente reduce los eventos renales en personas con DM2 y enfermedad vascular establecida con un HR 0,76 (IC95% 0,67 a 0,87). Para este desenlace combinaron disminución del filtrado glomerular o diálisis o muerte por causa renal [193].
→ *Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta por desenlaces combinados.*
- Dapagliflozina aumenta las infecciones genitales en personas con DM2 con un HR 8,36 (IC95% 4,19 a 16,68) [193].
→ *Calidad de evidencia alta.*
- Dapagliflozina aumenta la tasa de cetoacidosis diabética en personas con DM2 con un HR 2,18 (IC95% 1,10 a 4,30) [193].
→ *Calidad de evidencia alta.*
- **Calidad global de la evidencia (empagliflozina y canagliflozina): alta.**

Tratamiento farmacológico inyectable: insulinas y aGLP1

Insulinas

La insulina puede ser utilizada en el tratamiento la DM2, ya sea desde el diagnóstico, particularmente ante hiperglucemia muy elevada, cetosis o pérdida de peso no intencional; o bien, incorporada en las distintas etapas del tratamiento y/o situaciones clínicas. Resulta en mejoría del control glucémico aunque no mejora los desenlaces críticos comparada con otros ADO, a la vez que genera un incremento de peso y aumento del riesgo de hipoglucemias.

En DM2, la mayoría de las GPC consideran como primera opción a la insulina NPH (humana) al acostarse y reservan opciones más costosas (análogos de insulina de acción lenta) ante mayor riesgo de hipoglucemias o en quienes no puedan autoadministrársela. Otros usos como en internaciones o cirugías están fuera del alcance y objetivos de esta GPC.

Al comenzar el tratamiento con insulina, se requiere educación diabetológica (EDAM) o refuerzo de la misma, para los aspectos específicos de la insulinización y el automonitoreo.

NICE recomienda insulina como opción en quienes la metformina se encuentra contraindicada o no es tolerada[25]. Canadá refuerza su elección de inicio al momento del diagnóstico ante hiperglucemia muy elevada o cetosis o pérdida de peso no intencional[27]. Honduras ante DM2 descompensada[24].

NICE, SIGN, Honduras, Canadá, Colombia, recomiendan agregar insulina basal cuando los ADO no proveen adecuado control glucémico, manteniendo metformina para mejorar el control glucémico (pero en general, suspendiendo SU para evitar aumento de hipoglucemias)[25][28][24][27][20]. OMS prioriza insulina como primera intensificación (metformina-insulina) al mismo nivel que metformina-SU por sobre otras opciones (iDPP4, iSGLT2, TZD) que según su análisis no han demostrado ser más eficaces y que son mucho más costosas [23]. SIGN recomienda pasar a inyectable cuando el tratamiento con ADO no es suficiente, considerando aGLP1 o insulina según los casos.

NICE, SIGN y Canadá recomiendan iniciar con NPH como insulina basal una vez al día al acostarse (bedtime) y ajustar la dosis según la GPA[25][27][28]. NICE y SIGN consideran los análogos de insulina de acción lenta (detemir 100 U/ml, glargina 100 U/ml, glargina 300 U/ml y degludec 100 U/ml) principalmente según riesgo de hipoglucemias o si la persona requiere asistencia de terceros para su administración [25][28].

RS-MA

Insulina es superior a dieta para reducir complicaciones en DM2. En el estudio de referencia UKPDS 34 ya comentado, cualquier tratamiento intensivo (metformina, SU e insulina) comparado con convencional (dieta), redujo los eventos relacionados con DM2 un 12% ($p=0,03$), complicaciones microvasculares un 25% ($p=0,01$) y marginal para IAM (16%, $p=0,052$). Además evidenció que la combinación metformina-insulina se asoció con menor aumento de peso comparado con insulina sola o comparado con insulina-SU[84].

→ *Calidad de evidencia alta.*

La insulina no disminuye la mortalidad. Una RS-MA (20 ECA, $n=18.599$ DM2) evidenció que insulina no reduce la mortalidad global (RR 0,99 IC95% 0,92 a 1,06), ni la mortalidad CV (RR 0,99 IC95% 0,90 a 1,09) comparado con otros antidiabéticos. Tampoco cuando se comparó insulina con placebo (RR 0,92 IC95% 0,80 a 1,07) o medidas no farmacológicas (RR 0,95 IC95% 0,77 a 1,18). No se evidenció efecto sobre desenlaces secundarios como muerte por cáncer, morbilidad CV ni complicaciones microvasculares. Por otro lado, los episodios de hipoglucemia severa fueron más frecuentes con insulina que con otros antidiabéticos (RR 1,70 IC95% 1,51 a 1,91) [194].

→ *Calidad de evidencia alta.*

Insulina-metformina mejora ligeramente el control glucémico y morigera el aumento de peso, sin aumento del riesgo de hipoglucemia comparada con insulina. La RS-MA de Hemmingsen y col. (2012) evidenció que la combinación metformina-insulina vs insulina como monoterapia se asoció a una reducción de la HbA1c (DM $-0,60\%$ IC95% $-0,89$ a $-0,31$), menor ganancia de peso ($-1,68$ kg IC95% $-2,22$ a $-1,13$) y menor dosis de insulina requerida (DM $-18,65$ U/día IC95% $-22,70$ a $-14,60$). No se evidenciaron diferencias respecto de desenlaces críticos como mortalidad global (RR 1,30 IC95% 0,57 a 2,99), mortalidad CV (RR 1,70 IC95% 0,35 a 8,30) y ECVM (RR 0,98 IC95% 0,79 a 1,22) [195]. Respecto del riesgo de hipoglucemias, un ECA del año 2009 que aleatorizó a pacientes tratados con insulina a recibir metformina o placebo, evidenció que luego de 4,3 años de seguimiento no se encontraron diferencias respecto del número de eventos entre ambos grupos (2,1 vs 2,6 eventos por persona por año en los grupos metformina y placebo respectivamente, $p=0,89$) [196].

→ *Calidad de evidencia alta.*

Segunda intensificación con insulina: las triples terapias con insulina probablemente reduzcan la HbA1c similar a otras triples terapias. Sumar insulina a metformina-SU aumenta notoriamente el riesgo de hipoglucemias. La RS-MA en red de Downes y col. ya citada evaluó terapias triples comparadas con metformina-SU[96]. La combinación metformina-SU-insulina descendió los valores de HbA1c (DM -1,01% IC95% -1,54 a -0,47), sin diferencias entre las triples terapias entre sí. La combinación metformina-SU-insulina produjo aumento de peso (DM 2,39 kg IC95% 1,56 a 3,22 kg). Respecto del riesgo de hipoglucemia, las combinaciones de metformina-SU-insulina, metformina-SU-TZD y metformina-SU-iDPP4 tuvieron un mayor riesgo que metformina-SU. En especial, el agregado de insulina a la combinación metformina-SU aumenta el riesgo de hipoglucemia a seis meses (OR 3,67 IC95% 1,97 a 6,86).

Insulina NPH vs análogos de insulina de acción lenta (detemir 100 U/ml, glargina 100 U/ml, glargina 300 U/ml y degludec 100 U/ml)

Dentro de las hipoglucemias, se consideran críticas a aquellas que son severas (requieren asistencia de terceros, internación o consultas a guardia) y a las nocturnas. Las hipoglucemias sintomáticas son consideradas importantes pero no críticas. Glargina y detemir probablemente disminuyen las hipoglucemias nocturnas pero no las severas comparadas con NPH.

Mortalidad

Para los ECA con glargina vs NPH, ningún estudio fue diseñado ni tuvo el suficiente poder para determinar el efecto de la intervención sobre la mortalidad.

Para detemir ningún estudio reportó respecto del efecto de la intervención sobre la mortalidad.

Hipoglucemias

Los análogos de insulina glargina y detemir probablemente presenten menor riesgo de hipoglucemias nocturnas que NPH. Los análogos glargina y detemir podrían no reducir el riesgo de hipoglucemias severas respecto a NPH. Una revisión Cochrane de ECA sin cegamiento (2007), comparó los análogos de insulina de acción lenta (glargina y detemir) con la NPH en

DM2 a 6 meses de seguimiento[197]. Los participantes presentaban valores promedio de: edad entre 55 y 62 años, duración de la DM2 entre 8 y 14 años, IMC entre 27 y 33 kg/m², y HbA1c entre 7,9% y 9,5%. Tanto glargina como detemir tuvieron menor riesgo de hipoglucemia sintomática (glargina vs NPH: RR 0,84 IC95% 0,75 a 0,95; detemir vs NPH: RR 0,56 IC95% 0,42 a 0,74) y de hipoglucemia nocturna (glargina vs NPH: RR 0,66 IC95% 0,55 a 0,80; detemir vs NPH: RR 0,63 IC95% 0,52 a 0,76). No se encontraron diferencias en los niveles de HbA1c (glargina vs NPH DME 0,1% IC95% -0,1 a 0,2, detemir vs NPH DME 0,1% IC95% 0,01 a 0,2). Para hipoglucemias severas los resultados fueron: glargina vs NPH OR 0,70 IC95% 0,40 a 1,23; detemir vs NPH OR 0,50 IC95% 0,18 a 1,38. No se encontraron estudios para otros resultados críticos.

→ *Calidad de evidencia moderada para hipoglucemias nocturnas por riesgo de sesgo por falta de cegamiento. Calidad de evidencia baja para hipoglucemias severas por riesgo de sesgo por falta de cegamiento e imprecisión.*

Un estudio observacional retrospectivo utilizó una base de datos de más de 25.000 pacientes con DM2 de un sistema de salud de EE.UU. (Kaiser Permanente) para evaluar insulinas basales (NPH, glargina, detemir) entre 2006 y 2015 [198]. Con una media de seguimiento de 1,7 años, los episodios de hipoglucemias severas fueron 11,9 eventos/1000 personas/año en el grupo de análogos de insulina de acción lenta y 8,8 eventos/1000 personas/año en el grupo NPH sin diferencias estadísticamente significativas. Por lo tanto la NPH podría presentar el mismo perfil de hipoglucemias severas que los análogos de insulina de acción lenta. Sí se observó un pequeño mejor control glucémico con la NPH, con una reducción de la HbA1c de 9,4% a 8,2% para análogos de insulina de acción lenta; contra 7,9% para NPH.

→ *Calidad de evidencia baja (estudio observacional retrospectivo).*

Insulina basal y aGLP1

Los aGLP1 y la glargina presentan similar perfil de control glucémico, pero los aGLP1 reducen el peso, mientras que las insulinas lo aumentan. Los aGLP1 producirían menos hipoglucemias que glargina 100 U/ml.

Respecto de la comparación insulina basal con aGLP1, una RS-MA evidenció que comparados con glargina, dulaglutida semanal y exenatida semanal se asociaron con una pequeña reducción de HbA1c (0,4% y 0,3% respectivamente) a 6 meses, diferencia que no se evidenció con liraglutida diario ni exenatida dos veces por día[199]. Todos los aGLP1 redujeron el peso corporal comparado con glargina que presentó aumento de peso. Respecto del riesgo de hipoglucemias, comparado con insulina glargina, exenatida 2 mg

de liberación retardada presentó un OR 0,32 (IC95% 0,22 a 0,47; I²=33,2%) y liraglutida 1,8mg un OR 0,40 (IC95% 0,32 a 0,51; I²=96%). Hubo muy pocos eventos de hipoglucemia severa reportados en los estudios, motivo por el cual no se metaanalizaron los datos. Estos hallazgos son consistentes con los que se reportan en otras revisiones sistemáticas [200][201]. Calidad de evidencia moderada para control glucémico por riesgo de sesgo.

→ *Calidad de evidencia moderada para hipoglucemias exenatida versus glargina y baja liraglutida versus glargina (riesgo de sesgo e inconsistencia).*

La combinación insulina basal-aGLP1 es segura. Una RS-MA evaluó la combinación insulina basal-aGLP1 comparado con otros antidiabéticos (15 ECA; n=4.348) y mostró que agregar un aGLP1 a un esquema de insulina basal resulta en muy pequeña reducción del valor de HbA1c comparada con el agregado de insulina en bolos (-0,1% IC95% -0,17 a -0,02), con menor riesgo de hipoglucemia RR 0,67 IC95% 0,56 a 0,80 y menor ganancia de peso (-5,66 kg IC95% -9,8 a -1,51)[202].

Análogos de insulina de acción lenta (detemir, glargina 100 U/ml, glargina 300 U/ml y degludec)

Glargina 300 U/ml y degludec 100 U/ml, serían comparables en su menor riesgo de hipoglucemias nocturnas respecto de glargina 100 U/ml y detemir.

Canadá en 2018 (basándose en el ECA DEVOTE) señala en quienes presenten alto riesgo de hipoglucemia y alto riesgo cardiovascular, que degludec 100 U/ml pudiera ser preferible por sobre la glargina 100 U/ml para reducir el riesgo de hipoglucemia total, nocturna e hipoglucemia severa. También menciona que la glargina 300 U/ml pudiera ser más efectiva que la glargina 100 U/ml para reducir el riesgo de hipoglucemias totales y nocturnas[27].

Honduras recomienda en pacientes con DM2, el uso de análogos de insulina detemir y glargina ya que son efectivas en reducción de HbA1c con bajas tasas de hipoglucemias[24]. El uso de insulina detemir está asociado con un menor aumento de peso a pesar de requerir de dosis mayores. Colombia, NICE y SIGN no realizan recomendaciones en las cuales se priorice el uso de un análogo sobre otro[20][25][28].

El análogo de insulina degludec 100 U/ml probablemente produzca menores tasas de hipoglucemias totales y nocturnas comparadas con insulina glargina 100 U/ml. El estudio BEGIN fue un ECA abierto que comparó la

seguridad y eficacia de degludec con glargina 100 U/ml. Para ello, aleatorizaron 1.030 pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con medicación vía oral a recibir degludec o glargina 100 U/ml. Luego de un año de tratamiento y con una tasa de pérdida de algo más del 20%, se evidenció que degludec no fue inferior respecto del control glucémico (la HbA1c bajó 1,06% en el grupo que recibió degludec y 1,19% en los que recibieron glargina). La tasa de hipoglucemia nocturna confirmada fue un 36% más baja con degludec, con una tasa de densidad de incidencia de 0,64 (IC95% 0,42 a 0,98). Moderada calidad de evidencia por riesgo de sesgo[203]. Un metaanálisis (5 ECA fase III) que comparó degludec con glargina 100 U/ml evidenció que degludec se asoció con menor riesgo de hipoglucemias totales confirmadas (RR 0,83 IC95% 0,70 a 0,98), nocturnas (RR 0,64 IC95% 0,48 a 0,86) y severas (RR 0,14 IC95% 0,03 a 0,70)[204].

→ *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

El análogo de insulina degludec 100 U/ml probablemente produzca iguales tasas de hipoglucemias totales y nocturnas comparadas con insulina glargina 300 U/ml. El estudio BRIGHT [205] fue un ECA multicéntrico de no inferioridad en DM2 mal controlada con ADO (n=466 glargina 300 U/ml y n=463 degludec 100 U/ml) para control de HbA1c a la semana 24 y la incidencia y tasa de hipoglucemias. No se encontraron diferencias respecto del control metabólico de la glargina 300 U/ml y la insulina degludec 100 U/ml (HbA1c de 8,7+/- 0,8% y 8,6+/- 0,8% reducción a valores de 7+/- 0,8%). No hubo diferencias en la incidencia de hipoglucemias confirmadas, sintomáticas ni nocturnas entre ambos grupos. Durante las 24 semanas de seguimiento sólo se produjo un caso de hipoglucemia severa en la rama glargina 300 U/ml.

→ *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo, por falta de cegamiento del ECA y reporte selectivo).*

El análogo de insulina glargina 300 U/ml muy probablemente se asocia con menor riesgo de hipoglucemias que la insulina glargina 100 U/ml. Ritzel metaanalizó los estudios EDITION 1, 2 y 3 en DM2. La tasa anualizada de hipoglucemia confirmada o severa durante los 6 meses de duración del estudio fue 15,22 con glargina 300 U/ml y 17,73 con glargina 100 U/ml con un RR 0,86 IC95% 0,77 a 0,97 a favor de glargina 300 U/ml [206,207] por lo que podría considerarse en aquellos pacientes que continuasen experimentando episodios de hipoglucemias a pesar de encontrarse en tratamiento con glargina 100 U/ml.

→ *Calidad de evidencia moderada (por riesgo de sesgo por ser open label).*

No hay diferencias entre degludec vs glargina 100 U/ml para ECVM y mortalidad a 2 años. Las hipoglucemias severas son menos frecuentes con degludec respecto de glargina 100 U/ml. El ECA DEVOTE [208] fue un estudio multicéntrico randomizado controlado doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar

la seguridad cardiovascular de degludec vs glargina 100 U/ml (n=7.637 DM2 con alto riesgo cardiovascular) a 2 años. La edad promedio de los participantes fue de 65 años, con un valor de HbA1c de 8,4% y con una duración media de la DM2 de 16 años. No encontraron diferencias para el desenlace primario (muerte CV, IAM no fatal y ACV no fatal): 8,5% con degludec 100 U/ml comparado con el 9,3% con glargina (HR 0,91 IC95% 0,78 a 1,06). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el riesgo de muerte, ocurriendo en el 5,3% de los que recibieron glargina 100 U/ml comparado con el 5,8% de los pacientes que recibieron degludec, con un HR 0,91 IC95% 0,78 a 1,11. Los episodios de hipoglucemias severas fueron menos frecuentes en el grupo degludec (187 vs 252 pacientes, 4,9 vs 6,6%; OR 0,73 IC95% 0,6 a 0,89; NNT=59 a 2 años).

→ **Calidad de evidencia alta.**

Barreras en el uso de la insulina

El inicio de la insulino terapia tiene diversas barreras que se pueden clasificar en relacionadas a la persona con diabetes, relacionadas al médico (o equipo) y relacionadas al sistema de salud [209]. Las primeras incluyen miedo a la inyección y al dolor, preocupaciones respecto de los efectos adversos de la insulina, percepción de la indicación de insulina como marcador de etapa final de la enfermedad, dificultad en la administración y estigma y discriminación. Dentro de las barreras de los profesionales de la salud se encuentran déficit de conocimiento y habilidades, y la falta de prescripción por inercia terapéutica. Las barreras del sistema de salud incluyen principalmente la falta de tiempo[209].

Análogos de agonistas del receptor del péptido similar glucagón 1 (en inglés aGLP1)

Los aGLP1 son hipoglucemiantes inyectables que reducen los eventos CV y mortalidad CV en personas DM2 con obesidad (IMC mayor a 30 kg/m²) y enfermedad cardiovascular establecida, ya sea coronaria, cerebrovascular o arterial periférica. Además podrían mejorar la progresión de la nefropatía diabética respecto al placebo en personas con obesidad y enfermedad cardiovascular establecida. Semaglutida, podría aumentar el riesgo de retinopatía. Liraglutida y exenatida están disponibles en el país.

NICE (2015) restringe los aGLP1 a cuando no se logra control glucémico, o no son toleradas otras terapias triples como metformina-SU-pioglitazona, metformina-SU-iDPP4, metformina-pioglitazona-iSGLT2 o metformina-SU-iSGLT2 como una opción combinando metformina-SU-aGLP1 [25].

También NICE recomienda metformina-SU-aGLP1 ante IMC mayor a 35 Kg/m² o ante IMC menor a 35 en quienes no pudieran usar insulina o no deberían aumentar de peso por comorbilidades asociadas a la obesidad. Además establece que sólo debe continuar con aGLP1 si se logra una reducción de la HbA1c mayor o igual al 1% o si redujo al menos un 3% del peso corporal en 6 meses [25]. Los aGLP1 en el Reino Unido no tienen licencia como monoterapia, por lo que quedaron excluidos del análisis para el tratamiento inicial. También, al realizar el análisis de costoefectividad, los análogos aGLP1 fueron dominados por todas las otras opciones, es decir, que todas las otras triples terapias son más costoefectivas en el Reino Unido.

Canadá (2018) recomienda adicionar un fármaco con beneficio cardiovascular (iDPP4, aGLP1 o iSGLT2) en DM2 con enfermedad CV establecida en quienes no alcancen metas de HbA1c con el tratamiento antidiabético instituido, para reducir su mortalidad CV, siempre y cuando el acceso y el costo no fueran una barrera [27].

Colombia (2015) sugiere (débil) aGLP1 en la primera intensificación cuando no se hubiera alcanzado la meta con monoterapia por el beneficio asociado de reducción de peso (metformina-aGLP1). En la segunda intensificación recomienda adicionar aGLP1 como tercer fármaco para alcanzar metas de HbA1c o si persisten obesos con metformina-iSGLT2 [20]. SIGN (2017) considera aGLP1 como tercera o cuarta línea en obesos sin adecuado control glucémico, como una alternativa a la insulina en quienes no hubiera adecuado control. Establece que para las personas con enfermedad CV establecida debería considerarse un aGLP1 como el liraglutida por su probado beneficio cardiovascular [28]. ACP sólo aborda ADO (no inyectables) y HONDURAS sugiere aGLP1 en la segunda intensificación sin preferencia junto a iDPP4, iSGLT2 y pioglitazona [26] [24].

RS-MA

Control glucémico

Los aGLP1 reducen la HbA1c en el orden del 1%. La RS-MA de Htike y col. (34 ECA, n=14.464 DM2, media de edad 56) comparó aGLP1 vs placebo ante media de HbA1c de 8,2%. Los aGLP1 redujeron la HbA1c hasta 1,21%, siendo para dulaglutida 1,21% IC95% 1,05 a 1,3; liraglutida 1,15% IC95% 1,03 a 1,27 y exenatida 1,08% IC95% 0,89 a 1,27 [210]. Otras RS arrojaron resultados similares para HbA1c, con reducción de alrededor del 1% [211][212]. A su vez metformina-liraglutida (1,8 y 1,2 mg/día) redujo HbA1c significativamente comparada con el control (placebo, SU, iDPP4, insulina glargina y NPH) [213].

→ *Calidad de evidencia alta*

La asociación aGLP1-metformina es ligeramente más eficaz que la combinación iDPP4-metformina en reducir HbA1c. La RS-MA de ECA de Li y col., encontró una DM -0,35% IC95% -0,51 a -0,20, a favor de liraglutida comparado con sitagliptina [214].

→ *Calidad de evidencia alta.*

Mortalidad por todas las causas, mortalidad CV y ECVM

A raíz de que otra incretina, el iDPP4 saxagliptina en el ECA SAVOR-TIMI-53 evidenció un aumento de la mortalidad comparada con placebo, se evaluaron otras incretinas y como grupo [136,214][137][135].

Los aGLP1 probablemente reducen la mortalidad global. La RS-MA de Liu y col. en 2017 (189 ECA, n=155.145) evaluó incretinas (iDPP4 y aGLP1) y mortalidad global en DM2. Los estudios fueron catalogados como bajo a moderado riesgo de sesgo, aunque todos fueron realizados por la industria farmacéutica. Las incretinas como grupo, no se asociaban a un aumento en la mortalidad (OR 0,96 IC95% 0,90 a 1,02), y al evaluarlas por separado, aGLP1 redujo la mortalidad por todas las causas (OR 0,89 IC95% 0,80 a 0,99)[134].

→ *Calidad de evidencia moderada por imprecisión*

Los aGLP1 reducen la mortalidad CV y los ECVM en el subgrupo incluido en los estudios (enfermedad CV establecida y obesidad). Un MA de Zhang y col (4 ECA, n=33.457) mostró reducción tanto para mortalidad CV como para el resultado combinado de mortalidad, IAM y ACV: HR 0,88 IC95% 0,81 a 0,95; HR 0,91 IC95% 0,85 a 0,96 respectivamente[215].

→ *Calidad de evidencia alta*

Otras RS-MA fueron consistentes con la reducción en la mortalidad global con los aGLP1, algunas hallando además reducción de mortalidad CV y eventos CV en pacientes mayoritariamente de alto riesgo CV o con enfermedad CV establecida [216][217][218][219].

→ *Calidad de evidencia alta.*

En las RS-MA prácticamente todos los pacientes fueron aportados por 4 ECA: LEADER (liraglutida) [220], ELIXA (lixisenatida) [221], SUSTAIN6 (semaglutida) [222] y EXSCEL (exenatida) [223].

Liraglutida reduce ECVM, mortalidad CV y global ante DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. El LEADER es un ECA (n=7.598) en mayores de 50 años con DM2 y enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica establecida, insuficiencia cardíaca o ERC, y 1.742 pacientes mayores

de 60 años con al menos un FRCV. Las medias de los participantes fueron: edad 64 años, HbA1c basal 8,7%, IMC 32,5 kg/m². El 75% recibía metformina y la mitad SU. Luego de dos semanas de run-in, fueron aleatorizados a recibir la dosis máxima tolerada de liraglutida (entre 0,6 y 1,8 mg) o placebo. Se podía adicionar otros antidiabéticos para alcanzar HbA1c menores a 7% en ambos grupos. Se realizó análisis por intención de tratar. Luego de un seguimiento de 3,8 años la mortalidad por todas las causas fue 1,4% menos (IC95% 2,4 menos a 0,3 menos) con un NNT=71 en 3,8 años, la mortalidad CV fue 1,3% menos (IC95% 2 menos a 0,4 menos), el desenlace compuesto primario de muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal fue menos frecuente en el grupo que recibió liraglutida: 1,8% menos (IC95% 3,1 menos a 0,4 menos) con un NNT=53 en 3,8 años y reducción de nefropatía 1,5% menos (IC95% 2,3 menos a 0,6 menos) [220].

→ **Calidad de evidencia alta.**

Dulaglutida semanal probablemente reduce conjuntamente los eventos cardiovasculares mayores y la nefropatía, pero podría aumentar la retinopatía. Recientemente, el ECA multicéntrico REWIND con dulaglutida (n=9.901 DM2 con medias de: evolución 9,5 años, edad 66 años y HbA1c 7,2%) para el desenlace compuesto que incluía IAM no fatal, ACV no fatal y muerte CV (n=4.949) o su placebo (n=4.952)[224]. El 31% tenían enfermedad cardiovascular establecida. Luego de un seguimiento promedio de 5,4 años, el desenlace primario ocurrió de manera más frecuente en el grupo placebo (n=663, 13,4%) que en el grupo dulaglutida (n=594, 12%) con un HR 0,88 IC95% 0,79 a 0,99, siendo los HR individuales para cada desenlace los siguientes: muerte de causa cardiovascular 0,91 IC95% 0,78 a 1,06 (moderada calidad de evidencia por imprecisión), IAM no fatal 0,96 IC95% 0,79 a 1,16 (moderada calidad de evidencia por imprecisión), ACV no fatal 0,76 IC95% 0,61 a 0,95 (alta calidad de evidencia), siendo todos menos frecuentes en el grupo dulaglutida.

Respecto de los desenlaces microvasculares, se evidenció que un menor número de personas que evolucionaron con nefropatía en el grupo dulaglutida (n=848, 17,1%) vs placebo (n=970, 19,6%) HR 0,85 IC95% 0,77 a 0,93 (alta calidad de evidencia). Al comparar ambos grupos respecto de la aparición de retinopatía, se observó que el desenlace sería mayor en el grupo dulaglutida (n=95, 1,9%) que el grupo placebo (n=76, 1,5%) HR 1,24 IC95% 0,92 a 1,68 (baja calidad de evidencia por imprecisión).

El estudio EXSCEL publicado por Holman y col. en 2017 (n=14.752 adultos con DM2), 70% con enfermedad cardiovascular establecida, fueron aleatorizados a sumar a su tratamiento de base exenatida 2mg semanal o placebo. Luego de un seguimiento promedio de 3,2 años la diferencia no resultó estadísticamente significativa debido al test jerárquico que debieron utilizar según el diseño preestablecido del estudio, por lo que los mismos autores concluyen que exenatide no es inferior a placebo en cuanto a seguridad (p<0,001 para no inferioridad) y no superior a placebo respecto a eficacia

($p=0,06$ para superioridad). Para ECVM (muerte CV, IAM, ACV) exenatida no difiere significativamente entre quienes recibieron dicha droga o placebo².

Complicaciones microvasculares

Los aGLP1 (liraglutida y dulaglutida) reducen la incidencia y progresión de la nefropatía. La mayor incidencia de retinopatía muy probablemente se restringe a semaglutida y podría evidenciarse también con dulaglutida.

Los ECA con liraglutida y semaglutida se asociaron con una reducción en la incidencia y progresión de la nefropatía, pero al mismo tiempo presentaron un mayor riesgo de retinopatía [220][222]. La RS-MA de Zhang y col. evidenció que los aGLP1 tuvieron un menor riesgo de nefropatía (OR 0,80 IC95% 0,60 a 1,06) pero un mayor riesgo de retinopatía (OR 1,15 IC95% 0,83 a 1,60), atribuible principalmente a semaglutida, comparado contra placebo [215].

Los aGLP1 podrían no aumentar el riesgo de retinopatía en personas con DM2. La RS-MA de Dicembrini y col. (37 ECA, $n=21.782$ aGLP1 y $n=17.296$ placebo para retinopatía; 17 ECA, $n=11.300$ aGLP1 y $n=10.114$ placebo para nefropatía) sugiere que los aGLP1 no estarían asociados a una mayor incidencia de retinopatía OR 0,92 IC95% 0,74 a 1,16. En el análisis de subgrupo por comparadores, los aGLP1 tuvieron menor riesgo de retinopatía que SU pero sin diferencias respecto de placebo u otros, y en el análisis por subgrupo según cada molécula de aGLP1: semaglutide se asoció a un aumento de retinopatía mientras que el resto (albiglutida, dulaglutida, liraglutida y lixisenatida) presentaron una reducción del riesgo [225].

→ *Calidad de evidencia baja por imprecisión y riesgo de sesgo.*

Los aGLP1 podrían reducir el riesgo de nefropatía en personas con DM2.

Los aGLP1 redujeron la incidencia de nefropatía comparado con placebo (OR 0,74 IC95% 0,60 a 0,92) pero no contra otros tratamientos activos. La definición de nefropatía fue muy amplia: microalbuminuria, duplicación de creatinina, requerimiento de reemplazo renal, ERC, falla renal. Cuando se exploraron de manera más limitada las definiciones, no se encontraron diferencias respecto del beneficio de aGLP1 contra el resto de los comparadores [225].

→ *Calidad de evidencia baja para nefropatía por inconsistencia (variabilidad en la definición) e imprecisión.*

Los aGLP1 (liraglutida y dulaglutida) reducen la incidencia y progresión de la nefropatía. Liraglutida reduce nefropatía 1,5% menos (IC95% 2,3 menos a 0,6 menos). Dulaglutida reduce la incidencia de nefropatía 2,7% menos (IC95% 4,1 menos a 1,2 menos).

→ *Calidad de evidencia alta.*

² Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. for the EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

Seguridad. Los aGLP1 no presentan diferencias respecto del placebo para: hipoglucemias severas, cáncer de páncreas o carcinoma medular de tiroides, insuficiencia cardíaca u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca [218,226]. Se han reportado casos de pancreatitis aguda tras la comercialización en personas tratadas con exenatida y liraglutida. En un estudio poblacional donde se utilizó una gran base de datos, el tratamiento con incretinas (sitagliptina -iDPP4- y exenatida -aGLP1-) se asociaron con un mayor riesgo de hospitalización por pancreatitis aguda (OR 2,07 IC95% 1,36 a 3,13) [227]. Por otro lado, estudios de cohorte retrospectivos y RS-MA de ECA no identificaron un aumento del riesgo [228–230][218,231].

Un MA en red 2018 evidenció que los aGLP1 tienen menor riesgo de fracturas que otros ADO o placebo, siendo el de menor riesgo exenatida (RR 0,17 IC95% 0,03 a 0,67) comparado con placebo [215].

→ **Calidad global de la evidencia para liraglutida y dulaglutida: alta.**

Automonitoreo

El automonitoreo glucémico (AMG) no logró correlacionarse con la reducción de HbA1c al año respecto a quienes no lo realizan. La mayoría de las guías seleccionadas recomienda AMG ante uso de insulina (y eventualmente sulfonilureas) por considerarlo parte de la seguridad (hipoglucemias). No lo recomiendan de forma rutinaria fuera de esa situación.

Automonitoreo

NICE no recomienda ofrecer rutinariamente el AMG en DM2 a menos que esté bajo tratamiento con insulina, haya evidencia de episodios de hipoglucemias o esté con ADO que pueda aumentar su riesgo de hipoglucemia mientras conduce u opera maquinaria o que esté embarazada[25]. NICE considera AMG por corto plazo si inician tratamiento con corticoides o para confirmar sospecha de hipoglucemias [25]. En quienes realizan AMG, sugiere una vez al año evaluar las habilidades de autocontrol, la calidad y frecuencia, la interpretación de los resultados y las conductas a tomar, y la afectación en la calidad de vida de la persona. NICE realiza varios metaanálisis para sus recomendaciones (ver en cada sección).

SIGN recomienda el AMG para DM1 o DM2 que usan insulina [232]. Por otro lado no recomienda el AMG de rutina en personas con DM2 con ADO (con excepción de las sulfonilureas). Lo considera en algunos grupos que no utilizan insulina: enfermedad aguda, ayuno prolongado, elevado riesgo de hipoglucemias, cambios significativos del tratamiento farmacológico, deficiente control glucémico (HbA1c mayor a 8%) y/o aquellas mujeres que estén o quieran quedar embarazadas.

Canadá realiza sugerencias de AMG en base a opinión de experto y ante la evidencia del mínimo beneficio de AMG en reducir la HbA1c en quienes no usan insulina, prioriza según el riesgo de hipoglucemias y ante el uso insulina [27]. Para insulina bedtime: una medición AMG/día, en un tiempo variable. Para insulina **más de una vez al día**, AMG al menos 3 veces al día, incluyendo el pre y postprandial. Si no recibe insulina, Canadá sugiere AMG individualizado: esporádico ante buen control y ADO no hipoglucemiante; aumentar según riesgo de hipoglucemias y aumento de medicación. Si no logra meta de HbA1c sugieren mediciones pre y postprandiales junto a EDAM. El efecto podría ser mayor en aquellos con un basal de HbA1c mayor de 8% y en los primeros 6 meses desde el diagnóstico.

Colombia no incluye AMG[20]. OMS aborda sólo una PC farmacológica[23]. La guía de Honduras obviando que HbA1c es un outcome intermedio y con una diferencia muy pequeña a 6 meses que se diluye a los 12 meses, y sin evaluación de impacto presupuestario o similar, recomienda AMG en DM2

tratados con ADO para “mejorar” el control glucémico[24]. Adicionalmente, recomienda el AMG al menos una vez al día en DM2, ya que podría ser efectiva en mejorar los niveles de HbA1c, sin embargo lo hace con evidencia de muy baja calidad [24].

RS-MA y ECA de referencia

Eventos cardiovasculares

No se encontraron estudios sobre AMG y reducción de eventos cardiovascular [233].

Control glucémico

El AMG produciría poca o ninguna diferencia en el control glucémico.

Recientemente Machry y col. publicaron una RS-MA (2018), evaluando la efectividad en el control glucémico del AMG en DM2 independientemente si estaba utilizando o no insulina (24 ECA, n=5.454) con media de edad de 59 años y duración de la diabetes de 7 años aproximadamente e IMC similares entre los grupos (30kg/m²)[234]. El rango de seguimiento iba desde los 6 a 18 meses. El AMG se asoció con pequeña reducción de la HbA1c a las 12 semanas (-0,31% IC95% -0,57 a -0,05) y a las 24 semanas (-0,34% IC95% -0,52 a -0,17), pero no se encontraron diferencias al año. El análisis de subgrupos que incluyó estudios con HbA1c basal superior al 8% mostró una reducción de HbA1c: -0,83% (IC95% -1,55 a -0,11) a las 12 semanas, y -0,48% (IC95% -0,77 a -0,19) a las 24 semanas [234].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgos.*

El AMG produciría muy poca o ninguna diferencia en el control glucémico en quienes reciben insulina.

El ECA realizado por Nauck y col. en Alemania, evaluó el AMG para reducir la HbA1c ante tratamiento con insulina [235]. Los grupos eran comparables: edad media de 65 años, aproximadamente 60% hombres y una duración de DM2 de 12 años. La HbA1c se redujo en el grupo de AMG de 7,3% a 7,0%, contra el grupo control de 7,3% a 7,0%, respectivamente, siendo la diferencia de 0,0% (IC95% -0,2% a 0,2%) (p=0,93). No se asociaron eventos adversos importantes con las intervenciones [235].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.*

SIGN analiza una evaluación de tecnologías sanitaria (ETS) canadiense en DM2 con insulina, que informó ligeras reducciones de la HbA1c que van desde -0,36% (IC95% -0,24 a -0,48) a -1,00% (IC95% -1,68 a -0,32) [232].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.*

El AMG produciría poca o ninguna diferencia en el control glucémico al año en quienes no reciben insulina.

La RS-MA Cochrane de Malanda y col. publicada en 2012 (12 ECA), en DM2 sin insulina, comparó AMG contra cuidado habitual y observó una pequeña disminución de HbA1c de -0,3% (IC95% -0,4 a -0,1) a los 6 meses que desapareció al año de seguimiento -0,1% (IC95% -0,3 a 0,04) [233].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión al año.*

Uno de los ECA reportados en las guías es el ROSSO-in-praxi-international, en DM2 sin insulina donde aleatorizaron a AMG y no AMG [236]. Pero adicionalmente el AMG fue acompañado de un programa de cambios en el estilo de vida. Se incluyeron 124 pacientes con un seguimiento a 12 semanas y al año y medio. El grupo de AMG redujo la HbA1c de 7,4% a 6,9% ($p < 0,001$) vs no AMG HbA1c de 7,5% a 7,3% ($p = \text{NS}$). Al 1,5 años de seguimiento, en el grupo de AMG se mantuvo la HbA1c mientras que el grupo comparador volvió a su basal 7,5%.

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y doble intervención en el grupo activo .*

Un MA realizado por Ying Hou y col. en 2014 (7 ECA) comparó AMG contra grupo control en DM2 sin insulina, con un rango de seguimiento entre los 6 meses y un año [237]. Observaron una reducción de la HbA1c de -0,41% (IC95% -0,49 a -0,33; $p < 0,001$). Luego realizaron un análisis de subgrupos, dividiendo los estudios en dos grupos según si los trabajadores de la salud ajustaron el plan de control de la diabetes según los resultados de automonitoreo: el "grupo de ajuste" y el "grupo de automonitoreo puro". Los resultados mostraron una ligera reducción del nivel de HbA1c -0,42% en el "grupo de ajuste" (IC95% -0,50 a -0,34; $p < 0,001$), mientras que no se observó una reducción en el control glucémico en el "grupo de automonitoreo puro" (HbA1c DM -0,09 IC95% -0,48 a 0,29; $p = 0,63$) [237].

→ *Calidad de evidencia baja por evidencia indirecta por outcome subrogado e imprecisión.*

El automonitoreo en DM2 podría incrementar la detección de hipoglucemia.

En concordancia, el MA de Zhu y col. publicado en 2016 (15 ECA, $n = 2.038$) en DM2 sin insulina, observó una ligera reducción de la HbA1c de -0,33% (IC95% -0,45 a -0,22)[238]. Un total de 7 de los 15 estudios informaron eventos adversos, el evento adverso más comúnmente informado fue la hipoglucemia. la detección de hipoglucemia fue mayor en el grupo de AMG que en el grupo control, sin embargo si se mide la tasa de episodios de hipoglucemia por paciente fue mayor en el grupo control. No se realizó un análisis estadístico de los eventos adversos porque los datos disponibles de los informes de ECA fueron insuficientes en términos de cantidad. [238].

SIGN [232] en DM2 sin insulina, aporta un metanálisis (7 ECA) con pequeñas reducciones en la HbA1c para AMG (-0,25% IC95% -0,36 a -0,15) [239]. Quienes usaban AMG más de dos veces al día lograron una ligera mejoría de HbA1c en comparación con las pruebas menos frecuentes (-0,47% IC95% -0,79 a -0,15). Dos metanálisis adicionales informaron también una ligera reducción en la HbA1c del -0,4% al usar AMG en DM2 sin insulina[240,241].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e inconsistencia.*

La mayor frecuencia de AMG no mejoraría el control glucémico. El MA de NICE (17 estudios) observó una reducción mínima de la HbA1c entre usar el AMG y no usarlo: HbA1c DM -0,22% (IC95% -0,31 a -0,13). Aumentar la frecuencia de AMG no mejoró el efecto (análisis de subgrupo): menos de una vez por día DM -0,31% (IC95% -0,55 a -0,07); de 1-2 veces por día DM -0,19% (-0,29 a -0,10); y mayor a 2 veces por día DM -0,20% (-0,73 a 0,32)[25]. →

→ *Calidad de evidencia baja por imprecisión y outcome intermedio.*

SIGN aporta un ECA (n=453) que no encontró beneficio significativo del AMG en la HbA1c comparado con no realizar autocontrol, y que el AMG menos intensivo no era mejor que la interpretación clínica de los resultados o que AMG intensivo con autointerpretación de los resultados (p=0,77) y no resulta costoefectivo el uso rutinario en el Reino Unido[242].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.*

Efectos adversos: Hipoglucemias y otros

El AMG podría contribuir a detectar las hipoglucemias totales. El metaanálisis de NICE (6 estudios) observó un aumento del 62% de hipoglucemias totales en el grupo de AMG con un RR 1,62 IC95% 1,19 a 2,22, pero no para hipoglucemias severas (RR 0,35 IC95% 0,07 a 1,77). La incidencia de hipoglucemias, no se reducía si se agregaba un esquema educativo RR 1,28% IC95% 0,88 a 1,86. Por otro lado según su evaluación local, el AMG no sería costoefectivo para el Reino Unido[25].

→ *Calidad de evidencia baja por imprecisión y evidencia indirecta (outcome intermedio).*

En el metaanálisis aportado por SIGN (3 ECA) asoció AMG a mayor detección de hipoglucemias (RR 1,99 IC95% 1,37 a 2,89) vs no AMG[239].

En la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) analizada por SIGN en DM2 con insulina, para hipoglucemias, sólo incluyó un estudio no aleatorizado con seguimiento a 12 semanas donde AMG cuatro veces al día una vez por semana no detectó más hipoglucemias (RR 0,45 IC95% 0,03 a 6,86) ni cuatro veces al día una vez cada dos semanas (RR 0,67 IC95% 0,04 a 10,11) en comparación con no realizar AMG [232,243].

→ *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.*

- El AMG muy probablemente contribuye a disminuir las hipoglucemias sintomáticas en quienes usan sulfonilureas.** SIGN evalúa un ECA (n=610 DM2) para AMG ante uso de sulfonilureas que informó que aunque el número total de episodios de hipoglucemia fue similar en los grupos AMG y no automonitoreo, hubo un aumento de más de dos veces en la incidencia de hipoglucemias sintomáticas en el grupo no automonitoreo (64/66 episodios sintomáticos sobre el total de episodios para no AMG vs 27/51 para AMG) [244].
- *Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta (outcome subrogado).*
- Hay incertidumbre acerca de si el AMG mejora o deteriora la satisfacción de las personas con DM2.** Debido a que fueron pocos los ECA incluidos en los metaanálisis donde informaron resultados relacionados al bienestar y la satisfacción del paciente y las medidas autoinformadas que utilizaron fueron diferentes, no les fue posible presentar una estimación del efecto general y les resultó difícil la interpretación de la síntesis de la mejor evidencia [233].
- *Calidad de evidencia muy baja por riesgo de sesgo e inconsistencia.*
- *Valoración global de la evidencia para AMG: baja.*

Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones

En esta sección se ofrecen cuestionarios, algoritmos, pruebas, cuadros de resumen, entre otros, cuyo propósito es facilitar al equipo de salud la aplicación de las recomendaciones de la guía.

Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones

Recomendaciones de diagnóstico R1 a R4

Instrumento Findrisc

El FINDRISC es una herramienta útil para identificar personas con alto riesgo de desarrollar DM2. Puede ser realizado por el equipo de salud o autoadministrado. Consta de 8 variables (edad, índice de masa corporal -IMC-, circunferencia abdominal, actividad física, consumo de frutas y verduras, uso de antihipertensivos, historia de GAA, historia familiar de diabetes) y su puntaje va de 0 a 26.

1. Edad:	
<input type="checkbox"/> Menos de 45 años (0 punto)	<input type="checkbox"/> 45-54 años (2 puntos) <input type="checkbox"/> 55-64 años (3 puntos) <input type="checkbox"/> Más de 64 años (4 puntos)
2. Índice de masa corporal: $\text{Peso:(kilos)} / \text{Talla}^2\text{:.....(metros)}^2$	
<input type="checkbox"/> Menor de 25 kg/m ² (0 punto)	<input type="checkbox"/> Entre 25-30 kg/m ² (1 puntos) <input type="checkbox"/> Mayor de 30 kg/m ² (3 puntos)
3. Circunferencia de cintura:	
Hombres	<input type="checkbox"/> Menos de 94 cm (0 puntos) <input type="checkbox"/> Entre 94-102 cm (3 puntos) <input type="checkbox"/> Más de 102 cm (4 puntos)
Mujeres	<input type="checkbox"/> Menos de 80 cm (0 punto) <input type="checkbox"/> Entre 80-88 cm (3 puntos) <input type="checkbox"/> Más de 88 cm (4 puntos)
4. ¿Realiza habitualmente al menos 30 minutos de actividad física, en el trabajo y/o en el tiempo libre?:	
<input type="checkbox"/> Sí (0 punto)	<input type="checkbox"/> No (2 puntos)
5. ¿Con qué frecuencia come verduras o frutas?:	
<input type="checkbox"/> Todos los días (0 punto)	<input type="checkbox"/> No todos los días (1 punto)
6. ¿Toma medicación para la hipertensión regularmente?:	
<input type="checkbox"/> No (0 puntos)	<input type="checkbox"/> Sí (2 puntos)
7. ¿Le han encontrado alguna vez valores de glucosa altos (Ej. en un control médico, durante una enfermedad, durante el embarazo)?:	
<input type="checkbox"/> No (0 punto)	<input type="checkbox"/> Sí (5 puntos)
8. ¿Se le ha diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2) a alguno de sus familiares allegados u otros parientes?	
<input type="checkbox"/> No (0 punto)	<input type="checkbox"/> Sí: abuelos, tía, tío, primo hermano (3 puntos) <input type="checkbox"/> Sí: padres, hermanos o hijos (5 puntos)

Puntaje total:puntos.

Interpretación:

Sumando el puntaje, se puede estimar el riesgo de desarrollar DM2 en los siguientes 10 años:

- **Menos de 7 puntos:** muy bajo riesgo (1%)
- **7 a 11 puntos:** bajo riesgo (4%)
- **12 a 14 puntos:** riesgo moderado (17%)
- **15 a 20 puntos:** alto riesgo (33%)
- **21 a 26 puntos:** muy alto riesgo (50%)

Punto de corte sugerido para solicitar la determinación de glucemia: 12 puntos.

Factores de riesgo para desarrollar DM2

Factores de riesgo para desarrollar DM2
Edad a partir de los 45 años.
Diabetes gestacional o macrosomía fetal.
HbA1c 5,7 a 6,4%, tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o glucemia en ayunas alterada (GAA).
Sobrepeso (IMC igual o mayor a 25 kg/m ²) u obesidad (IMC igual o mayor a 30 kg/m ²).
Antecedente familiar de diabetes (primer grado).
Estilo de vida insuficientemente activo y/o sedentario.
ECV establecida
Hipertensión arterial.
Dislipidemia (colesterol HDL < 35 mg/dl y/o TG>250 mg/dl).
Tabaquismo.
Síndrome de ovario poliquístico.

Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus

Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus			
Prueba	Normal	Prediabetes: GAA y/o TGA	Diabetes
Glucemia plasmática en ayunas	- Sin factores de riesgo: menor a 110 mg/dl - Con factores de riesgo: menor a 100 mg/dl	Glucemia en ayunas alterada (GAA): - Sin factores de riesgo: 110 a 125 mg/dl - Con factores de riesgo: 100 a 125 mg/dl	Igual o mayor a 126 mg/dl
Glucemia plasmática al azar			Mayor o igual a 200 mg/dl con síntomas
Tolerancia oral a la glucosa 2hs (PTOG75)	Menor a 140 mg/dL	Tolerancia a la glucosa alterada (TGA): - 140 a 199 mg/dl	Igual o mayor a 200 mg/dl
HbA1c	Menor a 5,6%	- 5,7% a 6,4%	Igual o mayor a 6,5%

Para el diagnóstico de diabetes mellitus se requieren dos determinaciones por encima del punto de corte diagnóstico ya sea de un mismo método, ejemplo: dos GPA iguales o mayores a 126 mg/dl o de 2 métodos diferentes, ejemplo: una GPA igual o mayor a 126 mg/dl + PTOG75 igual o mayor a 200mg/dl.

El único método que NO requiere de dos determinaciones para la confirmación diagnóstica de diabetes mellitus es la glucemia plasmática al azar igual o mayor a 200 mg/dl en presencia de síntomas (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso).

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG75)

La PTOG75 es una prueba ambulatoria de sólo dos determinaciones de glucemia (basal y luego de 120 minutos). Su preparación se basa en mantener la actividad física y alimentación habitual, no estar cursando cuadro agudo (fiebre, vómitos, diarrea, traumatismo, etc.) ni presentar trastorno de la absorción, entre otros. No estar recibiendo de manera transitoria medicamentos con corticoides o beta adrenérgicos ni estar comenzando anticoncepción oral. Evitar las 12 horas previas: gastrocinéticos (mosaprida, metoclopramida, domperidona); antidepresivos con efecto anticolinérgico (olanzapina), benzodiazepinas (diazepam, bromazepam, clonazepam), anticolinérgicos.

Metodología:

1. Ayuno de 8 a 12 horas, puede ingerir agua.
2. Determinar la glucemia basal (entre las 07 – 09 horas). De ser mayor a 126 mg/dl no se debe continuar con la prueba con fines diagnósticos.

3. Administrar: 75 g de glucosa anhidra en 375 ml de agua (o solución equivalente). En todos estos casos la solución final debe ser al 20%. Se ingiere en 5 minutos aproximadamente.
4. Extracción a los 120 minutos, a partir del comienzo de la ingesta.

Observaciones:

No ingerir alimentos, fumar ni amamantar durante la prueba. Permanecer sentado en reposo a temperatura ambiente confortable. Suspender en caso de glucemia basal mayor a 126 o por vómitos en cualquier momento de la prueba.

Recomendaciones 9 - 12 de metas del control glucémico y 29 de uso de análogos de insulina de acción lenta

Pruebas para evaluar fragilidad y función cognitiva

Fragilidad: síndrome geriátrico de disminución de la reserva funcional y resistencia a estresores que se asocia a un riesgo aumentado de desarrollo de pérdida de las funciones físicas, cognitivas y psicosociales. Se reconoce clínicamente e incluye combinaciones variables de debilidad, fatiga, pérdida de peso, baja actividad física, deterioro cognitivo, problemas psicosociales, entre otros.

VALORACIÓN DE FRAGILIDAD

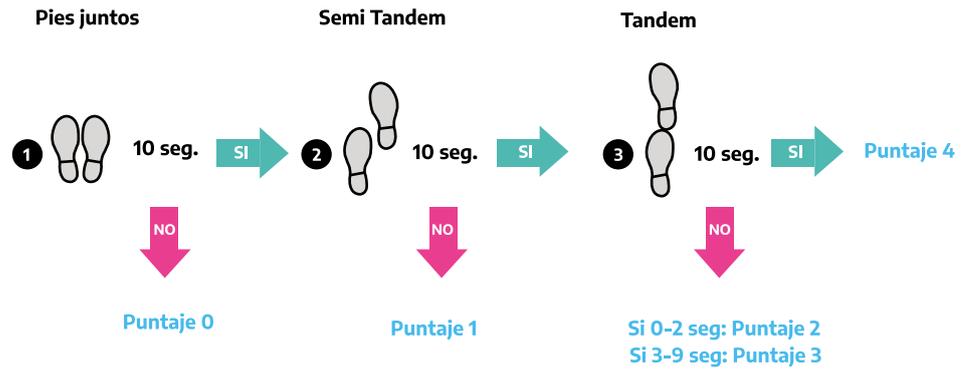
Para valorar fragilidad a los fines de aplicar las recomendaciones de esta GPC podría utilizarse la prueba breve de desempeño o la herramienta FRAIL.

Prueba breve de desempeño físico

La prueba breve de desempeño físico (*Short Physical Performance Battery-SPPB*)[245] incluye 3 pruebas (tests) que la persona tiene que realizar en el siguiente orden:

- A. Prueba del equilibrio o prueba cronometrada en posición de pie.
- B. Prueba de velocidad de la marcha.
- C. Prueba de levantarse de la silla.

A. La prueba del **equilibrio** consiste en que la persona intente mantener 3 posiciones: pies juntos, semitándem (un pie adelantado respecto al otro en paralelo y tocando con el borde de la puntera de un pie el costado del talón del otro) y tándem (un pie delante de otro en línea recta y tocando con la puntera de un pie el talón del otro), durante 10 segundos cada una, siguiendo dicha secuencia:



Puntaje:

Tiempo en segundos	Puntos
Equilibrio con pies juntos incapaz o entre 0-9	0
Equilibrio con pies juntos 10 + semitándem menor a 10	1
Pies juntos 10 + semitándem 10 + tándem entre 0 y 2	2
Pies juntos 10 + semitándem 10 + tándem entre 3 y 9	3
Pies juntos 10 + semitándem 10 + tándem 10	4

B. Prueba (test) de velocidad de la marcha: se cronometra el tiempo que tarda la persona en realizar un recorrido a pie de una distancia de 4 metros en su ritmo habitual. Este test se realiza 2 veces y se registra el tiempo más breve.

Puntaje:

Tiempo en segundos	Puntos
No lo puede realizar	0
mayor a 8,7	1
6,2 - 8,7	2
4,82 - 6,2	3
menor a 4,82	4

Puntuación:

Cada una de las 3 pruebas se puntúa de 0 (peor rendimiento) a 4 (mejor rendimiento). Puntaje total:

12 puntos.

Interpretación:

por debajo de 10 se considera fragilidad/vulnerabilidad.

C. Prueba de levantarse de la silla 5 veces: usando una silla, se le pide a la persona que se levante y siente 5 veces, con los brazos cruzados, en el menor tiempo posible y se registra el tiempo total empleado.

Puntaje:

Tiempo en segundos	Puntos
No lo puede realizar	0
Mayor o igual a 16,7	1
13,7 - 16,69	2
11,2 - 13,69	3
Menor o igual 11,19	4

Herramienta FRAIL

Es una herramienta de fácil aplicación. Está compuesta por 5 ítems (fatigabilidad, resistencia, deambulaci3n, comorbilidad y p3rdida de peso)[246]. Cada respuesta afirmativa es valorada con 1 punto.

- Fatigabilidad: ¿Se siente usted fatigado?
- Resistencia: ¿Puede subir más de un piso de escaleras?
- Deambulaci3n: ¿Puede caminar más de una cuadra?
- Comorbilidad: ¿Tiene más de 5 padecimientos o enfermedades? (HTA, diabetes, cáncer, EPOC, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, asma, artropatías, ACV, ERC).
- Pérdida de peso: ¿Ha perdido más del 5% de su peso en los últimos 6 meses?

Interpretaci3n: puntuaci3n igual o mayor a 3 se considera fragilidad/vulnerabilidad. Puntuaci3n 1 a 2 se considera prefragilidad.

VALORACI3N DE DETERIORO COGNITIVO

Mini-Cog

El Mini-Cog[247], es una herramienta útil y de fácil aplicaci3n para identificar personas mayores con posible deterioro cognitivo. Incluye la evaluaci3n de la capacidad para recordar tres palabras y dibujar un reloj.

Paso N° 1: registro de tres palabras

Mire directamente a la persona y dígale, **"Escuche con cuidado. Voy a decir tres palabras que quiero que usted repita ahora y trate de recordar. Las palabras son** (seleccione una lista de palabras de las versiones que aparecen a continuaci3n). **"Ahora repita las palabras."** Si la persona no es capaz de repetir las palabras después de tres intentos, continúe al paso N° 2 (dibujo de reloj).

Versión 1	Versión 2	Versión 3	Versión 4	Versión 5	Versión 6
Plátano Amanecer Silla	Líder Temporada Mesa	Pueblo Cocina Bebé	Río Naci3n Dedo	Capitán Jardín Retrato	Hija Cielo Montaña

Paso N° 2: dibujo del reloj

Diga: **"Ahora, quiero que dibuje un reloj. Primero, coloque los números donde van"**. Una vez que la persona haya terminado, diga: **"Ahora, ponga las agujas del reloj en la posici3n que indique las 11 y 10"**. Use una página con

el círculo impreso para este ejercicio. Repita las instrucciones según sea necesario ya que esto no es una prueba de memoria. Continúe al paso N° 3 si la persona no lo ha completado en tres minutos.

Un reloj normal contiene todos los siguientes elementos: todos los números (1-12), cada uno solo una vez, en el orden y dirección correctas dentro del círculo. Dos manecillas están presentes, una apuntando al 11 y la otra al 2.

Puntúe el reloj: ____ (normal 2 puntos, alterado 0 puntos).

Paso N° 3: memoria de tres palabras

Pídale a la persona que repita las tres palabras que usted dijo en el paso N° 1. Diga: **“¿Cuáles fueron las tres palabras que le pedí que recordara?”** Registre el número de versión de lista de palabras y las respuestas de la persona a continuación.

Versión de lista de palabras: _____

____ Respuestas de la persona: _____

(puntúe 1 por cada palabra correcta).

Puntaje Total (puntaje de Palabras más puntaje del Reloj): ____.

Interpretación: 0, 1, o 2 posible trastorno cognitivo; 3, 4, o 5 indica que no hay trastorno cognitivo.

Recomendaciones 16 - 26 de tratamiento

Dosis de fármacos según IFGe

Metformina

IFGe ml/minuto/1,73m2		
mayor a 45	45 a 30	menor a 30
500 a 2550 mg	No iniciar. Si la recibía, continuar con 500 a 1000 mg/día	no utilizar

Sulfonilureas

Droga	IFGe ml/minuto/1,73m ²		
	Mayor a 60	60 a 30	Menor a 30
Gliclazida de liberación modificada (MR)	30 a 120 mg/día (puede indicarse en 1 dosis diaria)	30 a 120 mg/día, usar con precaución*	no utilizar
Gliclazida	40-320 mg/día (para dosis superiores a 160 mg/día dividir en dos tomas)	iniciar con 20-40 mg/día (dividir en dos tomas)	no utilizar
Glimepirida	1 a 8 mg/día (puede indicarse en 1 dosis diaria)	1 a 8 mg/día, usar con precaución*	no utilizar
Glipizida	2,5 a 20 mg/día (fraccionar dosis mayores a 15 mg/día)	disminuir la dosis 50% cuando el IFGe es < 50 ml/minuto/1,73m ² y titular	iniciar con 2,5 mg/día y aumentar en forma lenta y gradual

*Precaución: riesgo aumentado de hipoglucemias.

iDPP4

Droga	IFGe ml/minuto/1,73m ²			
	Mayor a 50	50 a 30	30 a 15	Menor a 15
Linagliptina	5 mg/día			usar con precaución*
Sitagliptina	100 mg/día	50 mg/día	25 mg/día	
Vildagliptina	50 mg c/12 hs	50 mg/día		

*Precaución: poca evidencia de uso con IFGe menor de 15.

Repaglinida

IFGe ml/minuto/1,73m ²	
Mayor a 30	Menor a 30
0,5 a 4 mg por dosis (hasta 16 mg/día)	0,5 mg previo a una o dos comidas diarias

Pioglitazona

IFGe ml/minuto/1,73m2	
Mayor a 60	Menor a 60
15-45 mg/día (1 dosis diaria)*1	no requiere ajuste, usar con precaución*2

*1 En terapia combinada utilizar hasta 30 mg/día.

*2 Precaución: riesgo aumentado de retención hídrica (edemas, sobrecarga de volumen, insuficiencia cardíaca).

iSGLT2

IFGe ml/minuto/1,73m2				
Droga	mayor a 60	60 a 45	45 a 30	menor a 30
Empagliflozina	10 a 25 mg/día	No iniciar	Utilizar con precaución*	No utilizar
Canagliflozina	100 a 300 mg/día	No iniciar. Si la recibía previamente continuar con máximo 100 mg/día.	No utilizar	

*Valorar equilibrio entre riesgos y beneficios.

aGLP1

IFGe ml/minuto/1,73m2				
Droga	Mayor a 50	50 a 30	30 a 15	Menor a 15
Liraglutida	0,6 a 1,8 mg/día			No utilizar
Dulaglutida	0,75 a 1,5 mg/semana			No utilizar

Recomendaciones 27 - 31 de tratamiento con insulinas

Técnica de inyección de la insulina

(adaptado de Frid AH y col. [248])

- Preparar todo lo necesario (vial de insulina y jeringa o lapicera de insulina, agujas y algodón, alcohol y anteojos si los requiere). Si usa lapicera probarla antes de la aplicación verificando al menos una gota de insulina en la punta de la aguja.
- Lavar manos con agua y jabón.
- Realizar autoexamen para evitar sitios de: lipodistrofia, inflamación, edema, infección, lastimadura, cicatriz, lunar, etc.
- Elegir una zona para realizar la aplicación, en sitios limpios. Si se realiza en instituciones (hospitales, geriátricos, hogares u otras instituciones de larga estadía) o se observa que el sitio no está limpio, debe desinfectarse con alcohol, dejando secar antes de inyectar.
- Si se utiliza insulina turbia (NPH o mezclas), hacer girar el cartucho o frasco, entre las palmas de ambas manos horizontalmente 10 veces durante 5 segundos, seguidamente invertirlo 10 veces durante 10 segundos a temperatura ambiente. Confirmar visualmente que la insulina resuspendida está suficientemente mezclada después de cada ciclo de giros e inversiones y repetir el proceso si queda algún cristal en el cartucho. Evitar una agitación vigorosa dado que esto produce burbujas que afectarán la exactitud de la dosis.
- Realizar un pliegue de la piel de la zona elegida levantándola suavemente con el pulgar y el índice (en ocasiones se puede añadir el dedo medio). Si se eleva la piel utilizando toda la mano, puede ocurrir que se eleve también el músculo junto con el tejido subcutáneo, lo que puede dar lugar a inyecciones intramusculares, lo cual no es el objetivo. Los pliegues se deben realizar con suavidad y no apretando tan fuerte como para que la piel empalidezca o cause dolor. Las agujas de 4 y 5 mm no requieren pliegue.
- Siga la secuencia óptima de aplicación de la inyección:
 - aplicar la insulina lentamente con jeringa o bien apretar y sostener el botón del pulgar de la lapicera, en un ángulo de 90° respecto de la superficie del pliegue;
 - cuando se utilice una lapicera y se haya pulsado completamente el botón del pulgar, dejar la aguja dentro de la piel mientras se cuenta lentamente hasta 10;
 - retirar la aguja de la piel en el mismo ángulo en que la insertó;
 - soltar el pliegue; y
 - descartar de forma segura la aguja utilizada.
- Rotar los sitios de aplicación para evitar la lipohipertrofia (dividir los sitios de aplicación en cuadrantes o mitades -en los muslos y glúteos- y utilizar un cuadrante a la semana y rotar, además inyectar al menos a 1 cm de la aplicación anterior).

Algunas particularidades de la técnica con lapiceras

- Probar las lapiceras antes de la aplicación para garantizar un flujo libre y sin obstrucciones. La prueba implica ver al menos una gota de insulina en la punta de la aguja. Una vez verificado el flujo libre, la persona puede fijar la dosis deseada y aplicarla.
- Tanto las lapiceras como los cartuchos son unipersonales y nunca deben compartirse. Al hacerlo, podría aspirarse material biológico de una persona dentro del cartucho y a continuación aplicarlo en otra persona y ser fuente de contagios.
- Después de su uso, retirar las agujas de la lapicera, y descartarlas inmediatamente, ya que puede entrar aire u otros contaminantes en el cartucho o puede salir el medicamento, distorsionando la exactitud de la dosis.
- Presionar el botón del pulgar únicamente después de que la aguja esté completamente insertada. Seguidamente, pulsarlo a lo largo del eje de la lapicera, no en ángulo.
- Una vez que el botón del pulgar se haya pulsado completamente, contar lentamente hasta 10 y entonces retirar la aguja de la piel. Esto es necesario para evitar fugas del medicamento y conseguir una dosis completa.
- Es posible que algunas personas puedan necesitar contar más allá de 10, especialmente cuando se administran dosis más altas.
- Mantener la presión sobre el botón del pulgar hasta que se retire la aguja de la piel para impedir que se aspiren fluidos de la persona al cartucho.

Algunas particularidades de la técnica con jeringas

- Asegurarse de que el dispositivo es adecuado para la concentración de insulina que se está utilizando.
- Cuando extraiga la insulina del vial, primero cargar aire en la jeringa hasta una dosis igual (o ligeramente superior) a la dosis de insulina que se administrará. Este aire se inyecta después en el vial para facilitar la extracción de la insulina.
- Si la jeringa contiene burbujas de aire, voltear el cuerpo de la jeringa con la aguja hacia arriba y golpear suavemente el cilindro con los dedos para que vayan a la superficie. Se eliminan presionando el émbolo hacia arriba.
- Descartar en forma segura la jeringa y aguja.

Lipodistrofias:

La lipodistrofia es un trastorno del tejido graso. Existen dos tipos principales: la lipohipertrofia, que es la más frecuente, y la lipoatrofia.

La lipohipertrofia es el aumento de tamaño de los adipocitos y se manifiesta con engrosamiento y endurecimiento del tejido graso del tejido celular

subcutáneo. La lipoatrofia, es la disminución de la grasa del tejido celular subcutáneo, que se manifiesta como una depresión de la piel.

La absorción de la insulina aplicada en estas lesiones puede ser errática e impredecible, por lo tanto no se aconseja aplicarla en sitios de lipodistrofia.

Con frecuencia, es más fácil palpar la lipodistrofia que verla. La principal forma de prevenirla es rotar los sitios de aplicación de insulina.

Manejo de la hipoglucemia

(valor menor o igual a 70 mg/dl)

Persona sin alteración del estado de conciencia (puede ingerir):

Administrar 15 gramos de hidratos de carbono de rápida absorción, por ejemplo un vaso de agua con tres cucharaditas de azúcar o un vaso de bebida gaseosa o jugo azucarados. Realizar monitoreo de glucosa capilar a los 15 minutos; si persiste la hipoglucemia, repetir el tratamiento.

Persona con alteración del estado de conciencia (no puede ingerir):

Aplicar una ampolla subcutánea o intramuscular de 1 miligramo de glucagón o administrar lentamente 25 gramos de dextrosa intravenosa (ejemplo: 2 ampollas y media de 20 ml de dextrosa al 50% o 5 ampollas de 20 ml al 25% o 250 ml de dextrosa al 10%).

Una vez que el valor de glucemia capilar sea mayor de 70 mg/dl, siempre y cuando la persona esté consciente y se sienta con capacidad de ingerir alimentos, consumir una colación rica en carbohidratos (ej: una rebanada de pan, una fruta, un yogur).

Prevención y automanejo de hipoglucemias

Es importante la educación de la persona con diabetes y de su familia para:

- Reconocer los síntomas de hipoglucemia y saber tratarla.
- Tener a mano carbohidratos de absorción rápida.
- Respetar los horarios de las comidas e ingerir una adecuada cantidad de hidratos de carbono complejos con una distribución apropiada.
- Coordinar el horario de la medicación con el de las comidas, ejemplos: repaglinida entre 5 a 30 minutos antes, insulina corriente 30 minutos antes y análogos de insulina de acción rápida 10 minutos previos a la ingesta.
- Ingerir hidratos de carbono previo a realizar actividad física mayor a la habitual.

Cuidados del equipo de salud

- Interrogar a la persona sobre síntomas de hipoglucemia.
- Examinar la planilla de automonitoreo de glucosa para identificar valores de hipoglucemia (iguales o menores de 70 mg/dl).
- Adecuar metas glucémicas para aquellas personas con hipoglucemias a repetición, nocturnas o severas.

Recomendaciones 32 - 36

Orientación al AMG en personas con DM2 en tratamiento con insulina

- En quienes se aplican solamente una dosis de insulina NPH al acostarse (bedtime): 1 medición diaria en ayunas.
- Si los valores de glucemia en ayunas son adecuados, pero no se alcanza la meta de HbA1c: 1 medición diaria en distintos horarios cada día (AMG escalonado): precomidas (predesayuno, prealmuerzo o precena) o post-comidas (2 horas luego de iniciada la ingesta).
- En quienes se apliquen insulina NPH más de una vez al día: 2 a 3 mediciones diarias.
- Además considerar el AMG ante:
 - sospecha de hipoglucemia,
 - cambios en la alimentación y los patrones de ejercicio,
 - actividades que implican riesgo para sí mismo o para terceros (ej; uso de ciertas maquinarias, antes de conducir y durante largos períodos de conducción).

Valores deseables de glucosa capilar			
Población	General	Vulnerable	Con enfermedades en etapa terminal
Meta de HbA1c	7%	8%	8,5%
AMG preprandial	90 a 130 mg/dl	menor a 150 mg/dl	No medir de rutina. El objetivo es evitar hiperglucemias sintomáticas. Correlaciona con glucemias promedio de 200 mg/dl
AMG postprandial (2hs de iniciada la ingesta)	menor a 180 mg/dl	menor a 210 mg/dl	

Anexos metodológicos

Anexo 1

Preguntas clínicas formato PICO

Las Preguntas Clínicas (PC) son la matriz metodológica tanto de la búsqueda sistemática y tabla de evidencia, como de la redacción de las recomendaciones. La estructura de las PC comprende: Paciente/población, Intervención, Comparación, *Outcome* (medidas de resultado o desenlaces), estructura conocida con el acrónimo PICO (Tabla A.1.)^{[12][13][14]}. El tipo de pregunta se refiere al alcance: prevención, diagnóstico y tratamiento.

Preguntas clínicas formato PICO

Tabla A.1: matriz de preguntas clínicas PICO

Definición/ Alcance/ Tipo de pregunta	Paciente/ Población/ Problema	Intervención	Comparación con otra intervención	Outcome resultado
Definición	Población o problema al cual nos referimos	Intervención o factor de exposición que es de interés	Comparación con otra exposición si corresponde	Resultado de interés
	Descripción de un grupo de pacientes similares al de interés en realizar mi recomendación	¿Cuál es el principal aspecto/ acción o intervención en la que usted está interesado? (ej. causa, diagnóstico o tratamiento)	¿Cuáles son las otras opciones o alternativas que existen?	¿Qué esperamos que suceda en el paciente?

Las PC fueron generadas en consonancia con las áreas clínicas relevantes de los alcances y objetivos, usuarios y destinatarios. Las PC para la elaboración de las GPC se reconocen como de primer nivel (genéricas) y de segundo nivel (o de segunda línea -ver tablas SoF-).

Estas fueron jerarquizadas por el panel mediante la aplicación de una matriz de criterios ponderados para la identificación de las PC relevantes conjuntamente con la ponderación de los resultados/desenlaces (*outcome*) según la importancia para el paciente, tanto de beneficio como de eventos adversos (ver tabla A. 2.). El comparador habitual fue: la ausencia de la intervención, cuidado habitual, placebo o comparador activo según cada caso.

Dentro de las PC de primer nivel se ponderaron como relevantes, precisas y factibles de responder:

PC de prevención de la DM2

1. En población adulta con factores de riesgo (GAA, TGA, otros) ¿Qué intervenciones (alimentación, actividad física, fármacos) son eficaces para reducir la incidencia de DM2?

PC de Diagnóstico de la DM2

2. En personas adultas y subpoblaciones de riesgo ¿Cuál es la estrategia y métodos (S y E para GPA, PTOG75, HbA1c) para mejorar el diagnóstico precoz de DM2 y reducir el impacto en complicaciones microvasculares/macrovásculares y mortalidad?

PC de Tratamiento de la DM2

Estilo de vida

3. En los adultos con DM2 ¿El estilo de vida saludable intensivo favorece la prevención/disminución de las complicaciones y/o el alcanzar las metas de adecuado control glucémico?

Tratamiento farmacológico

En adultos con DM2 y subpoblaciones de riesgo (enfermedad CV establecida, ERC, obesidad), los fármacos evaluados como intervención/comparador de este apartado fueron: metformina, sulfonilureas, meglitinidas, TZD, iDPP4, aGPL1, iSGLT2, insulina.

Los desenlaces evaluados fueron: disminución de la mortalidad global y CV; disminución de complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) y macrovasculares (ACV, IAM, otros); control glucémico (HbA1c); disminución de hipoglucemias totales y leves, severas y nocturnas. Efectos adversos serios o que provoquen la suspensión de la medicación.

4. En personas adultas con DM2 ¿Cuáles son los fármacos para tratamiento inicial?
5. En personas con DM2 que no logran metas de control glucémico con un fármaco ¿Cuáles son las opciones de segundo fármaco a asociar?
6. En personas con DM2 que no alcanzan su meta de control glucémico con dos fármacos ¿Cuál son las opciones de intensificación?
7. En personas con DM2 que inician insulina ¿qué tipo, asociación y pauta de insulina utilizar (NPH, análogos de insulina de acción lenta -glargina 100 U/ml, glargina 300 U/ml, detemir y degludec-) para alcanzar el control y evitar complicaciones?

PC de Seguimiento

Automonitoreo

- 8. En personas con DM2 en tratamiento sin insulina ¿Cuál es el beneficio/eficacia de realizar automonitoreo glucémico (AMG) para alcanzar metas y evitar complicaciones?
- 9. En personas con DM2 en tratamiento con insulina ¿Cuál es el beneficio/eficacia de realizar AMG para alcanzar metas y evitar complicaciones?

PC de Educación Diabetológica para el Automanejo (EDAM)

- 10. En personas con DM2 tratadas con o sin insulina ¿cuál es la eficacia de la EDAM para alcanzar el control glucémico, evitar hipoglucemias, reducir complicaciones macro y microvasculares y mortalidad?

Tabla A. 2. Valoración de desenlaces/resultados

Desenlaces/resultados	Puntaje	Nivel
Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía)	9	Crítico
Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, enfermedad arterial periférica)	9	
Mortalidad global y mortalidad CV	9	
Enfermedad renal, enfermedad renal terminal con requerimiento de diálisis o trasplante, progresión de enfermedad renal	9	
Amputación mayor	9	
Amputación menor	7	
Beneficios sobre complicaciones microvasculares (progresión a albuminuria y ERC)	8	
Hipoglucemias severas/nocturnas	8	
Efectos adversos importantes (fracturas, pancreatitis, insuficiencia cardíaca, amputaciones, neoplasias, otros)	7	
Incidencia/diagnóstico temprano de DM2	6	Importante
HbA1c	6	
Hipoglucemias leves/totales	6	
Efectos adversos (intolerancia digestiva, aumento de peso)	6	

Anexo 2

Valoración de los potenciales conflictos de intereses

El **panel** tiene como función principal, ponderar las preguntas clínicas a ser respondidas por la guía, valorar las Recomendaciones acorde a los criterios del sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) que constituyen la fuerza de las mismas, y determinar la apropiabilidad de las recomendaciones condicionales. Dadas sus funciones completan declaración de conflicto de intereses.

En cambio, los profesionales que se detallan como que **participaron en alguna etapa del proceso de elaboración** no tenían poder de decisión por lo que no se requieren sus declaraciones.

Un conflicto de interés existe cuando el juicio profesional referente a un interés primario (tal como bienestar de pacientes o la validez de los resultados de la investigación) puede ser influenciado por un interés secundario (tal como aumento financiero o rivalidad personal).

Existe un conflicto de interés cuando el profesional experto (o alguien con quien la/el experta/o mantiene una relación personal cercana) o la institución en la cual trabaja, posee algún interés financiero o de otra naturaleza que podría influenciar su opinión.

Valoración de los potenciales conflictos de intereses

1. Valoración de los potenciales conflictos de intereses del Panel interdisciplinario de Consenso

Cuando se decide participar en la elaboración de una guía de práctica clínica, se asume la responsabilidad de revelar todas las relaciones personales y económicas que puedan influir en las recomendaciones de la misma.

Cada uno de los integrantes del panel señaló explícitamente si existen o no conflictos potenciales con un cuestionario específico a tal fin con validez de declaración jurada.

En el cuestionario se valoraron para los últimos cinco años:

1. Si ha aceptado de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente por los resultados de las recomendaciones de la GPC:
 - Reembolso por concurrir a algún simposio o evento científico relacionado con el tema de la guía; honorarios para dictar una conferencia o charla relacionada con el tema de la guía; honorarios para la educación dentro de la organización relacionado con el tema de la guía; fondos/beca/subsidio para realizar alguna investigación relacionada con el tema de la guía; honorarios por consultas o asesoramiento relacionado con el tema de la guía.
2. Si ha sido contratado por alguna organización que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la GPC, si posee acciones o bonos de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la GPC.
3. Si posee propiedad actual de una droga, tecnología o proceso (ejemplo: posesión de patente) que sea parte del tema a tratar o esté vinculado a este.
4. Si en los últimos cinco años ha actuado como experto/consultor/director u otra posición, remunerada o no, en entidades comerciales que tengan intereses en el tema a tratar, o una negociación en curso referida a perspectivas de empleo, u otra asociación.

5. Si tiene otros intereses financieros competentes.
6. Otra clase de conflictos de intereses:
 - Una relación cercana con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación de su estudio o revisión.
 - Una relación de compañerismo o rivalidad académica con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
 - Ser miembro de un grupo político o de interés especial que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
 - Una convicción personal o religiosa profunda que pudo haber afectado la publicación del estudio o revisión.

Valoración:

De los 28 miembros del panel, 15 contestaron que NO A TODOS los ítems. Trece integrantes declararon presentar uno o más conflictos de interés. Los conflictos presentados estuvieron relacionados con algún tipo de vinculación con empresas de la industria farmacéutica: ocho de ellos manifestaron haber recibido reembolso por participación en simposios y honorarios como conferencistas. Cuatro de ellos recibieron subsidio para investigación clínica (3 con vínculo vigente). Dos fueron contratados como consultores y mantienen el vínculo.

Respecto a las instituciones representadas, dos de ellas recibieron financiamiento de la industria farmacéutica para brindar educación diabetológica. Se consideró que la constitución numerosa del panel favoreció la participación de distintos sectores y la neutralización de potenciales conflictos de intereses.

Por otra parte, los gastos relacionados con los traslados de seis participantes desde el interior del país fueron cubiertos por el Ministerio de Salud de la Nación.

Las declaraciones individuales se encuentran archivadas en la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles, del Ministerio de Salud de la Nación, Av. 9 de Julio 1925 piso 9.

2. Declaración de independencia editorial del Equipo Elaborador (EE) y de redacción.

La presente guía fue impulsada, realizada y financiada por el Ministerio de Salud de la Nación. El EE estuvo compuesto por consultores propios y consultores externos. Se declara que el equipo gozó de independencia editorial en la redacción de las recomendaciones. La transparencia en la elaboración se fundamenta en utilizar una metodología clara y explícita, acorde a lineamientos internacionales reconocidos.

Anexo 3

Búsqueda sistemática y análisis de la evidencia

Búsqueda sistemática y análisis de la evidencia

1. Estrategias de búsqueda de GPC

Se realizó una búsqueda sistemática de Guías internacionales disponibles en castellano e inglés. La misma se realizó por internet utilizando los descriptores “*diabetes mellitus*” y “*guidelines*”, “*type 2 diabetes*”, “*NIDDM*”, “*guías*”, etc. Los resultados fueron revisados de manera independiente por dos metodólogos del EE, con el objeto de identificar los documentos potencialmente relevantes. En el caso de guías que actualizaban versiones previas, se revisaron también los documentos originales. El período de búsqueda de GPC fue desde 2013 hasta octubre 2018.

Se utilizaron varios motores de búsqueda: Google google.com.ar, Google Académico scholar.google.com.ar, Trip Database tripdatabase.com, Proquest proquest.com, National Guideline Clearinghouse. guidelines.gov, Centre for Evidence Based Medicine, cebm.net, Guías de Práctica Clínica en el Centro Nacional de Salud (España), guiasalud.es, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sign.ac.uk, Atención Primaria en la Red fisterra.com, Guidelines International Network g-i-n.net, International Network of Agencies for Health Technology Assessment inahta.org.

De los documentos identificados, 26 fueron GPC y se sometieron a revisión crítica (Tabla A. 3 y Tabla A. 4).

2. Revisión Crítica de las GPC: Calidad por instrumento AGREE y pertinencia

La calidad de las GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*). Este instrumento ha sido validado como un marco sistemático para el análisis de los componentes claves de la calidad de las guías [249]. Distingue seis áreas que suman 23 criterios: (1) alcances y objetivos; (2) participación de los implicados; (3) rigor en la elaboración; (4) claridad y presentación; (5) aplicabilidad e (6) independencia editorial. Las GPC fueron calificadas en estos 23 criterios por dos observadores independientes (figura A.1). Los resultados de la evaluación fueron

volcados en una planilla de cálculo. Los desacuerdos entre los evaluadores fueron resueltos por consenso. Se seleccionaron como insumos de esta guía las 9 más recomendadas entre aquellas GPC cuyo puntaje superó al 70% en “rigor en la elaboración” y fue mayor al 30% en los restantes (tabla A. 4. y figura A. 2.).

Tabla A. 3. Guías identificadas

GPC	Identificador	Ref. figura
Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DM2 en mayores de 18 años. Colombia. 2015 [20].	Colombia 2015	GPC1
Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [23].	OMS 2018	GPC2
Guía de práctica clínica para el manejo ambulatorio (promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento) del adulto con DM2. Secretaria de salud. Honduras. 2015 [24].	Honduras 2015	GPC3
Type 2 diabetes in adults. NICE National Institute of Clinical Excellence. UK. 2015 [25].	NICE 2015/2017	GPC4
Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. USA. 2017 [26].	ACP 2017	GPC5
Clinical Practice Guidelines. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee [27].	Canadá 2013/2016	GPC6
Management of Diabetes. A Rational Guideline 116. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [28].	SIGN 2010/2017	GPC7
Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. NICE National Institute of Clinical Excellence [29].	NICE. Prevención en alto riesgo. 2012/2017	GPC8
Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus [30].	ACP. Metas HbA1c. 2018	GPC9
Treatment of Type 2 Diabetes: From “Guidelines” to “Position Statements” and Back. Recommendations of the Israel National Diabetes Council[250].	Israel 2016	GPC10
Diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica. Ministerio de Salud Pública. Ecuador[251].	Ecuador 2017	GPC11
Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. Institute for Clinical Systems Improvement[252].	ICSI 2014	GPC12
GPC de Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Primer nivel de atención. IMSS. México. 2014[253].	México 2014/2018	GPC13
American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. USA. 2018 [254].	ADA 2018	GPC14
ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The European Society of Cardiology (ESC)[255].	ESC 2013/ 2014	GPC15
Guía de Actualización en Diabetes Mellitus tipo 2 Fundación redG-DPS. España. 2016[256].	REDGPS España 2016	GPC16

GPC	Identificador	Ref. figura
AACE. Consensus Statements on the Comprehensive DM2 Management Algorithm 2017[257]	AACE 2017/ 2019	GPC17
Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement[258].	Task Force Screening 2015	GPC18
IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. International Diabetes Federation - 2017[259].	IDF 2017	GPC19
Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud. Perú. 2014[260]	Perú 2014	GPC20
Guidelines on the Management and Prevention of Prediabetes. The Indonesian Diabetes Association[261].	Indonesia 2014	GPC21
Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013[262].	ALAD 2013	GPC22
Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2[263].	Casal y Domínguez 2015	GPC23
Managing Older People with Type 2 Diabetes[264].	IDF ancianos 2013	GPC24
Guideline for management of postmeal glucose in diabetes[265].	IDF. Postprandial 2014	GPC25
Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Diabetes Mellitus. Singapore[266].	Singapur 2014	GPC26

Figura A. 1. Valoración de las GPC por instrumento AGREE

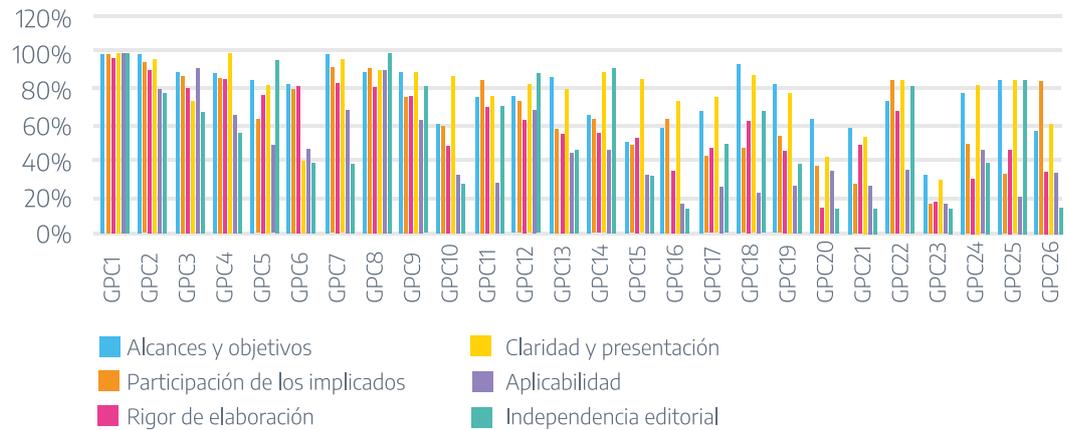
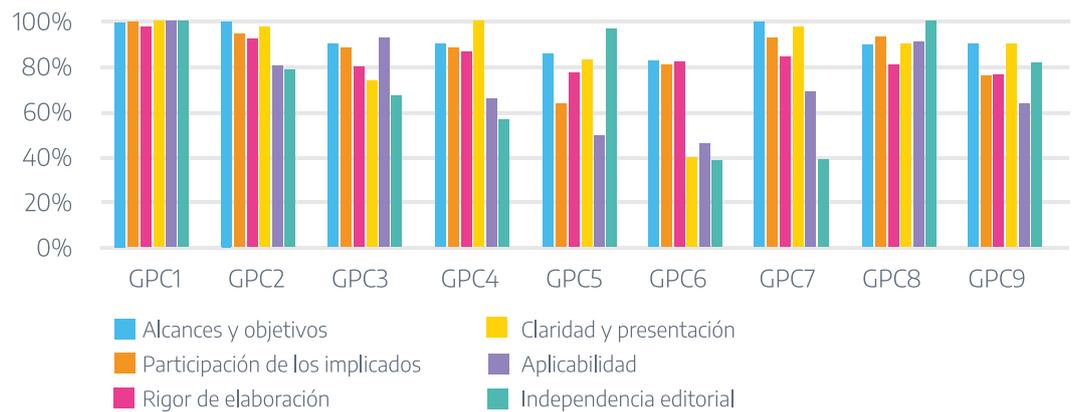


Figura A. 2. Valoración por instrumento AGREE de las guías seleccionadas. La referencia de GPC corresponde a la asignada en la Tabla A.4.



Se analizó su pertinencia conforme a los objetivos y alcances planteados para la guía en desarrollo. La pertinencia depende de la concordancia para la población, el ámbito y el tipo de intervención entre las GPC y la guía en elaboración. Este análisis fue realizado por los expertos metodólogos. Las nueve GPC seleccionadas por su calidad, resultaron pertinentes. Las mismas, junto con RS-MA, fueron utilizadas para responder las PC[14][13].

Tabla A. 4. Guías seleccionadas

GPC	Identificador	Ref. figura
Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la de la DM2 en mayores de 18 años. Colombia. 2015 [20].	Colombia 2015	GPC1
Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [23].	OMS 2018	GPC2
Guía de práctica clínica para el manejo ambulatorio (promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento) del adulto con DM2. Secretaria de salud. Honduras. 2015 [24].	Honduras 2015	GPC3
Type 2 diabetes in adults. NICE National Institute of Clinical Excellence. UK. 2015 [25].	NICE 2015/2017	GPC4
Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. USA. 2017 [26].	ACP 2017	GPC5
Clinical Practice Guidelines. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee [27].	Canadá 2013/2016	GPC6
Management of Diabetes. A Rational Guideline (116). Scottish Intercollegiate Guidelines Network [25][28].	SIGN 2010/2017	GPC7
Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. NICE National Institute of Clinical Excellence [29].	NICE. Prevención en alto riesgo. 2012/2017	GPC8
Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus [30].	ACP. Metas HbA1c. 2018	GPC9



3. Búsqueda sistemática y revisión crítica de RS-MA (GRADE)

La respuesta a las preguntas clínicas fue completada con la búsqueda de RS-MA relevantes. Se utilizaron los motores de búsqueda antes descriptos, sumando otros como Cochrane cochranelibrary.com, Epistemonikos epistemonikos.org, empleando los términos “meta-analysis AND...” “systematic review AND...” para cada la palabra clave (intervención), de cada pregunta clínica. Se incluyeron aquellos documentos posteriores al año 2014, accesibles en texto completo en inglés o español.



4. Construcción de los perfiles de evidencia y tablas de resumen

Una vez seleccionadas las GPC, se identificaron los perfiles de evidencia que dan respuesta a cada una de las PC planteadas. Estos perfiles se consideran a la luz del sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) que plantea una valoración explícita de la evi-

dencia como parte central de la transparencia de la toma de decisiones. El sistema GRADE se caracteriza por la construcción de perfiles de evidencia y su resumen en tablas predeterminadas (tablas "Summary of Findings" o SoF) [13].

4. a. Perfiles de evidencia[13]

Contienen información detallada acerca de la evaluación de la calidad de la evidencia y el resumen de hallazgos para cada desenlace individual incluido. Ayudan a asegurar que los juicios que hagan sean sistemáticos y transparentes, y permite a los demás inspeccionar estos juicios. Tanto el EE como el panel usan los perfiles de evidencia para asegurar que están de acuerdo con los juicios en los que se basa la evaluación de la calidad (certeza).

Un perfil de evidencia GRADE presenta información acerca del cuerpo de la evidencia (ej. número de estudios), los juicios acerca los factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, otras consideraciones que determinan la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja) para cada desenlace, los resultados estadísticos claves. Así se obtiene la calificación global de la evidencia basada en los desenlaces críticos.

Los aspectos/factores en los que se basa la evaluación GRADE son el diseño, la calidad metodológica, la consistencia, la precisión y si la evidencia es directa o indirecta (Tabla A. 5.).

- El **diseño del estudio** se refiere al tipo de estudio: se considera que la calidad de la evidencia, como punto de partida, es alta para el Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) y baja para los estudios observacionales.
- La **calidad metodológica** hace referencia a los métodos utilizados y a su realización para cada resultado. La valoración de la evidencia puede bajar en (-1) (-2), en función de las limitaciones metodológicas de los ECA; y aumentar o disminuir en el caso de los estudios observacionales.
- La **consistencia** se refiere a la similitud en las estimaciones del efecto entre los estudios para las variables de resultado. Si hay inconsistencias importantes sin una causa que lo explique, la calidad puede igualmente disminuir.
- La **precisión** se refiere al grado de certeza de la estimación del efecto para cada resultado importante. El criterio principal es el intervalo de confianza. La calidad puede bajar cuando el intervalo de confianza cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar la intervención, o cuando, a pesar de tener un intervalo de confianza adecuado, la muestra es pequeña o la tasa de eventos muy baja (tamaño óptimo de información).

- El tipo de **evidencia directa o indirecta** indica hasta qué punto los sujetos, las intervenciones, las comparaciones y los resultados de los estudios son similares a la pregunta de nuestro interés. En el caso de existir algún grado de incertidumbre acerca de si la evidencia es directa, se disminuye una o dos categorías.
- Otros aspectos que podrían disminuir la calidad de la evidencia son disponer de datos imprecisos y sospechar un sesgo de información (reporting bias).

Tabla A. 5. Factores GRADE para evaluar la calidad de la evidencia [13].

Calidad de la evidencia	Diseño de estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación: evidencia de una fuerte asociación: RR > 2 ó < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1).
Moderada		Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de la que evidencia sea directa	Evidencia de una muy fuerte asociación RR > 5 ó < 0,2 basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2)
Baja	Estudio observacional	Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Alta probabilidad de sesgo de publicación (-1)	

Todos estos componentes descritos clasifican la calidad de la evidencia para cada variable de resultado. La calidad de la evidencia es un juicio acerca de la certeza con la que confiamos en que las estimaciones del efecto son correctas. El juicio se basa en el tipo de estudio, el riesgo de sesgo, la consistencia de los resultados entre diversos estudios y la precisión de la estimación total entre estudios. Para cada resultado clínico la calidad de la evidencia se califica como:

- **Calidad alta:** existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia. Es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen nuestra confianza en el resultado estimado.
- **Calidad moderada:** existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto en la confianza que tenemos en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

- **Calidad baja:** la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que tenemos en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
- **Calidad muy baja:** existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia. Cualquier resultado estimado es incierto.

4. b. Tablas de resumen de evidencia (“*Summary of Findings*” o SoF)[13]

Las tablas SoF presentan en formato ágil y accesible los hallazgos clave, principalmente de las RS-MA. Se construyen en base a 5 componentes fundamentales: pregunta clínica PICO, desenlaces (principalmente los valorados como críticos), estimadores de efecto, certeza de la evidencia (sin el detalle acerca de los juicios de la calidad de la evidencia contenidos en el perfil de evidencia) y descripción narrativa de los resultados (*¿qué pasa?*)[13].

La calidad de la evidencia admite ser traducida de un modo narrativo (*¿qué pasa?*) de la información presentada numéricamente. Se elaboran a través de un método estandarizado que considera la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto con frases como “reduce” (calidad alta), “probablemente reduce” (calidad moderada), “podría reducir” (calidad baja), y “hay incertidumbre” (calidad muy baja). También se acompaña de adjetivos que expresan la magnitud del efecto como “ligeramente”, “poca o ninguna diferencia”, etc.

El formato estándar de las tablas SoF incluye:

- La lista de los desenlaces.
- El riesgo asumido: medición de la carga típica de los desenlaces, p.ej. Riesgo ilustrativo o también llamado riesgo basal, calificación basal o riesgo del grupo control.
- El riesgo correspondiente: medición de la carga de los desenlaces después de aplicada la intervención, p.ej. El riesgo de un desenlace en las personas tratadas/expuestas con base en la magnitud relativa de un efecto y el riesgo asumido (basal).
- El efecto relativo: para desenlaces dicotómicos la tabla proveerá usualmente el RR, OR o HR.
- El número de participantes y el número y diseño de los estudios
- Calificación de la calidad global de la evidencia para cada desenlace (puede variar entre desenlaces).

- *¿Qué pasa?:* una valoración sobre la magnitud del efecto absoluto y la certeza en la evidencia.
- Explicaciones: en caso de ser necesario, acerca de la información en la tabla.
- Comentarios (de ser necesarios).

Las RS-MA que abordan más de una comparación principal (p.ej. varias intervenciones) requieren tablas SoF por separado para cada comparación. Es probable que todos los estudios relevantes para la pregunta de investigación no proporcionen evidencia para cada uno de los desenlaces. Teniendo en cuenta que la mayoría de las RS-MA no abordan de forma adecuada todos los desenlaces relevantes, el proceso GRADE debe soportarse en una o más revisiones sistemáticas.

Las tablas SoF contenidas en la presente GPC (Anexo 8) fueron elaboradas por los expertos metodológicos del EE y se seleccionaron para los temas más relevantes y de acuerdo a su factibilidad. Se utilizó el software GRADE-pro GDT Academic-User ® [267].

Se agradece el asesoramiento del Dr. Hugo Catalano, integrante del panel y miembro del grupo GRADE.

Anexo 4

Elaboración de las Recomendaciones

Elaboración de las Recomendaciones

A. Sistema GRADE de valoración de la evidencia y fuerza de las R

Es importante resaltar que tanto los usuarios como los destinatarios nunca deberían ver las recomendaciones como obligación. Incluso las recomendaciones fuertes basadas en evidencia de alta calidad no se aplicarán a todos los pacientes ni en todas las circunstancias[13].

Marco de traspaso de la Evidencia a la Recomendación (EtD)

Las recomendaciones se elaboran como respuesta a las PC a partir del perfil de evidencia y tabla SoF conforme a un marco de traspaso de la Evidencia a la Recomendación del inglés “*Evidence to Decision*” (EtD), es decir, la recomendación. Dicho marco, es una herramienta que tiene por objetivo de facilitar el proceso de traspaso de la evidencia a las recomendaciones proveyendo una estructura que permite exponer y analizar toda la evidencia relevante en relación a una pregunta determinada, con el fin de definir la dirección y la fuerza de la recomendación dado el contexto de implementación (Anexo 9) [13].

En ese proceso, también se tienen en cuenta la aceptabilidad, factibilidad y equidad respecto a recomendar/sugerir cada intervención. Para ello, se consideraron políticas y datos epidemiológicos locales liderados desde el Ministerio de Salud de la Nación en el marco de la Estrategia Nacional para la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles y el Plan Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la DM2 en el PNA.

Así, la interrelación del conocimiento de la situación nacional aportados por el Programa Nacional de Prevención y Control de las Personas con Diabetes Mellitus; la mirada de terreno brindada por el panel federal de implementación que convoca a todos los referentes provinciales relacionados con el tema de la guía; la existencia y análisis de los patrones de uso y de los costos del listado de fármacos esenciales atendido por la provisión de medicamentos gratuitos a nivel nacional; el análisis de estudios nacionales aportados por las Sociedades Científicas e investigadores participantes; la experiencia

en implementación de GPC de la DNAI-ENT en el país (GPC de tratamiento de la adicción al tabaco; y las GPC sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la Obesidad, EPOC, HTA, etc.); y el análisis de preferencias y valores de los pacientes en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la diabetes, se cuentan entre los componentes más relevantes a señalar que contribuyeron a enriquecer y soportar la discusión en el proceso de construcción de las recomendaciones (Anexos 6, 7 y 8).

GRADE propone marcos flexibles con el propósito de ayudar a los paneles a moverse de la evidencia a las recomendaciones. La intención es: informar los miembros del panel los juicios acerca de los pros y contras de cada opción (intervención) que se considera, asegurar que los factores importantes que determinan una recomendación (criterios) se toman en consideración, proporcionar un resumen conciso de la mejor evidencia disponible para informar los juicios acerca de cada criterio, ayudar a la estructura de discusión e identificar razones de desacuerdo, hacer las bases de las recomendaciones transparentes a los usuarios de las guías[13].

En todas las GPC elaboradas por la DNAI-ENT se han adoptado cuatro criterios como los que se deben considerar, desde la perspectiva de la Salud Pública. En base a este marco EtD, se propusieron recomendaciones como respuesta a las PC a partir del perfil de evidencia y tablas SoF (Anexo 8). Las recomendaciones fueron redactadas de modo conciso con suficiente detalle de la acción a seguir. A su vez, se tuvo presente la secuencia clara entre las mismas, evitando ambigüedades o contradicciones para ser valoradas formalmente por el panel.

La recomendación final es un consenso basado en los juicios de los miembros del panel, informados por la evidencia presentada por el EE y su experticia y experiencia. En cada R se colocó la conclusión del panel (Tabla de Recomendaciones).

Calidad de la Evidencia y Fuerza de la Recomendación

La **calidad de la evidencia** indica hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto es correcto, y la **fuerza de una recomendación** significa hasta qué punto podemos confiar en que poner en práctica una recomendación conllevará más beneficios que riesgos.

La **fuerza (o grado) de las recomendaciones**, resultará de consideraciones acerca de la evaluación de 4 criterios: la calidad global de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, la contextualización de la evidencia a las circunstancias específicas (valores y preferencias), así como la consideración de los costos (utilización de recursos). Si bien se trata de un continuo, se

expresa con terminología categórica: recomendación fuerte a favor (hazlo), recomendación débil/condicional a favor (probablemente hazlo), recomendación fuerte en contra (no lo hagas), recomendación débil/condicional en contra (probablemente no lo hagas) (figura A. 3 y Tabla A. 6.).

Figura A. 3. Grado de las recomendaciones a favor o en contra.



El sistema GRADE permite calificar de forma independiente la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación ya que no sólo la calidad de la evidencia incide en la fuerza de una recomendación. Los desarrolladores de guías pueden querer agregar o eliminar criterios que son o no importantes para considerar. Entonces, las recomendaciones FUERTES son aquellas que cumplen con las siguientes condiciones:

- **C1:** juicio sobre la certeza (calidad global) de la evidencia para desenlaces críticos.
- **C2:** estimación del balance positivo entre los beneficios para los pacientes que traerá aplicar la recomendación y los riesgos con los que puede asociarse.
- **C3:** estimación de que la recomendación será aceptable para los pacientes a los cuales se aplicará.
- **C4:** estimación de que el beneficio neto esperado de aplicar la recomendación justifica la utilización de los recursos que conlleva.

Tabla A. 6. Definición y alcance de las recomendaciones fuertes y condicionales/débiles[13]

Grado de la R	Beneficio contra riesgo y costos	Implicancias para la práctica clínica	Implicancias para los pacientes	Implicancias para la salud pública
FUERTE RECOMIENDA	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos es claramente favorable.	La recomendación se aplica a la mayoría de los pacientes.	La mayoría de las personas querrían recibir la intervención y sólo una minoría no lo querría.	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.
CONDICIONAL/SUGIERE	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos tienen un margen estrecho.	La mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad. Ayudar a los pacientes a tomar una decisión consistente con sus valores.	La mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención pero muchos no lo querrían.	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados.



B. Valoración de los criterios por el panel interdisciplinario de consenso

Se constituyó un panel interdisciplinario de consenso por 28 profesionales del equipo de salud de distintas profesiones, especialidades y regiones del país. El 9 de noviembre de 2017 se realizó una primera reunión durante la cual se presentaron los alcances de la GPC, el proceso metodológico, las preguntas clínicas formuladas por el EE, se completaron las declaraciones de potenciales conflicto de intereses y se propuso la metodología de trabajo conjunto. Durante el encuentro el panel priorizó las preguntas clínicas en función de su relevancia y ponderó los desenlaces/resultados (outcomes) a fin de seleccionar los importantes y críticos. A su vez tuvieron la oportunidad de proponer nuevas preguntas clínicas y nuevos outcomes. Todas las PC propuestas por el EE fueron consideradas relevantes y se estableció la importancia de cada desenlace (Anexo 1). El EE procesó las declaraciones (Anexo 2).

A fines de atender desde antes del desarrollo a la futura implementación de la GPC, se puso en conocimiento los alcances y objetivos de la GPC, las PC y desenlaces, al conjunto de referentes provinciales de Diabetes, dado que los programas provinciales de la temática son claves para la implementación de la GPC en todas las jurisdicciones del país. Así se constituyó el Panel Federal de Implementación en la reunión presencial del 27 y 28 de septiembre de 2017 y sus referentes provinciales acordaron que las PC y desenlaces propuestos eran relevantes para sus jurisdicciones en cuanto a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la DM2. Todos los integrantes firmaron la declaración de potenciales conflictos de intereses para participar en esta reunión como requerimiento de la política pública nacional (Res. 768/18 SGS#MSYDS).

En una segunda reunión presencial del panel, el 2 de agosto de 2018, se profundizó en la metodología GRADE para la elaboración de la GPC. A partir de allí, la metodología de trabajo propuesta consistió en una primera etapa de intercambio a distancia y una tercera reunión al final del proceso para el consenso definitivo de recomendaciones. En la primera etapa a distancia la información producida por el equipo elaborador fue compartida con el panel a través de formularios electrónicos (Formulario de Google®). Cada formulario incluyó las recomendaciones preliminares formuladas por el EE en respuesta a las preguntas clínicas, junto con la síntesis de evidencia y las tablas de resumen (tablas SoF) que le daban sustento. Por esta vía el panel valoró los criterios 1 y 2 de GRADE (Anexo 4.B.1 y Anexo 9).

Para garantizar que sus puntos de vista y preferencias sean considerados durante el proceso de desarrollo de las recomendaciones, se incluyó en el panel la participación activa de personas con diabetes. Los beneficios para la salud, los riesgos y los efectos secundarios de las intervenciones se consideraron al formular las recomendaciones, teniendo en cuenta las preferen-

cias y los valores de los pacientes de los miembros del panel, así como la literatura cuando estuviese disponible (Anexo 6).

En general GRADE desalienta a los paneles de las guías a hacer recomendaciones fuertes cuando la confianza en el estimador del efecto para desenlaces críticos, es baja o muy baja. GRADE ha identificado cinco situaciones paradigmáticas en las cuales se garantizan recomendaciones fuertes o muy fuertes a pesar de la baja o muy baja calidad de la evidencia. Estas situaciones se pueden conceptualizar como aquellas en las que el panel tendría un bajo grado de arrepentimiento. La primera de estas condiciones es cuando evidencia de baja calidad sugiere beneficio en una situación que amenaza la vida (la evidencia de los riesgos puede ser baja o alta)[13]. En la presente guía con evidencia de baja calidad para AMG se recomienda fuerte en los casos de SU, meglitinidas e insulina, por seguridad del paciente.

B.1. Valoración vía virtual entre septiembre 2018 y agosto 2019

Se consideró que se alcanzaba consenso positivo en cada CRITERIO si al menos un 75% del panel respondía SÍ; Y se alcanzaba consenso negativo si al menos un 75% del panel respondía NO. Toda vez que un integrante del panel respondiera NO, tenía que justificar su respuesta. Para que una recomendación originalmente FUERTE por calidad de evidencia, se mantuviera fuerte tenía que alcanzar consenso positivo en los 4 criterios.

SE PROPUSIERON 36 RECOMENDACIONES PRELIMINARES

CRITERIO 1 (C1) *Calidad de la evidencia. Los panelistas acordaron con la evaluación de la evidencia realizada por el EE, alcanzando consenso positivo de al menos 75% para todas las recomendaciones.*

CRITERIO 2 (C2) *¿Estima que la aplicación de esta recomendación conllevará un balance positivo entre los beneficios y los riesgos para los pacientes? Se alcanzó consenso positivo (al menos 75% del panel respondió SI) en todas las recomendaciones fuertes (las recomendaciones condicionales tienen una instancia posterior de valoración. Ver punto C. Apropriabilidad).*

El C1 de cada recomendación fue valorado por el EE. Luego el panel, entre agosto de 2018 y julio de 2019, valoró por vía virtual, en forma ciega a la respuesta de sus pares siguiendo la modalidad Delphi-RAND valoraron tanto el C2, como la valoración realizada por el EE del C1 (ver más detalles en el Anexo 9).

Además, podían aportar RS-MA para el período de búsqueda acordado, que considerasen omitidas por parte del equipo elaborador o para fundamentar en caso de disenso. Se alcanzó alto nivel de consenso positivo en ambos criterios (Anexo 9). Un integrante del panel propuso una nueva recomendación aportando evidencia respaldatoria que fue puesta a consideración del panel (Recomendación 35).

37 RECOMENDACIONES FUERON INSUMO DEL CONSENSO FORMAL DEFINITIVO

B.2. Valoración de los C3 y C4:

CRITERIO 3 (C3): *¿Estima que la recomendación será aceptable para los pacientes a quienes se aplicará?*

CRITERIO 4 (C4): *¿Considera que el beneficio neto esperado de aplicar esta recomendación justifica la utilización de los recursos que conlleva?*

Se realizó en modo presencial mediante técnica de grupo nominal durante la reunión de consenso formal realizada el 8 de agosto de 2019. Los participantes fueron aleatorizados por estratificación en cuatro grupos de seis personas cada uno. Por razones de fuerza mayor, cuatro participantes lo hicieron de manera virtual.

Se alcanzó consenso positivo en todas las recomendaciones para los criterios 3 y 4, excepto para una recomendación propuesta inicialmente como fuerte. Siguiendo los pasos de la técnica utilizada, se iteró su valoración, alcanzando consenso positivo en la segunda instancia (Recomendación 25).

RESULTADO B1 y B2: Una vez valorada la fuerza de las recomendaciones, el panel pudo separar recomendaciones fuertes y condicionales:

DE LAS 37 RECOMENDACIONES, 19 CONCLUYERON COMO FUERTES

Hazlo (“recomendamos” o “deberíamos recomendar”) es una recomendación fuerte a favor de, e indica que los beneficios claramente sobrepasan los riesgos y que la gran mayoría de personas bien informadas harían la misma elección (alta confianza, poca incertidumbre). En este caso la mayoría de los pacientes recibirían la intervención sin necesidad de ayuda en la decisión y no se esperaría mucha variación en la práctica clínica. Probablemente hazlo (“sugerimos”, “podríamos”, “consideramos”), es una recomendación condicional a favor de, indica que muchas personas bien informadas harían la misma elección, pero un grupo sustancial no la llevaría a cabo (incertidumbre significativa) y que los beneficios y los riesgos están equilibrados o son inciertos.

En este caso será particularmente útil la discusión de los pros y los contras con los pacientes y se espera mayor variabilidad en la práctica clínica. Este mismo razonamiento se aplica a la recomendación de no hacer y probablemente no hacer.



C. Apropriabilidad

El objetivo de esta fase siguiente fue generar un método formal para reflexionar y decidir acerca de cuán apropiado resulta incluir cada una de las 18 recomendaciones condicionales. Para ello, se utilizó el método Delphi modificado (RAND)[268].

En relación a las condicionales, el panel reconoció que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes de acuerdo a sus valores y preferencias, estado y condiciones clínicas específicas, y posibilidades del sistema de salud; o que no ha podido ponerse de acuerdo al respecto. Por eso, para evaluar si es apropiado incluirlas en la guía, se propuso una reflexión más profunda dentro del panel.

Cada miembro del panel reflexionó, en forma individual, sobre las ventajas y desventajas que tendría incluir cada una de esas recomendaciones. La unidad de análisis fue cada recomendación condicional individual, puntuando del 1 a 9, en relación a lo apropiado de incluir la recomendación en la guía: 1. Absolutamente NO apropiado, 2. NO apropiado, 3 Probablemente NO apropiado, 4. No estoy seguro pero creo que NO, 5. Me da igual, 6. No estoy seguro pero creo que SÍ, 7. Probablemente SI apropiado, 8. SI apropiado y 9. Absolutamente SI apropiado. De este balance, surgió la ponderación final. El punto de corte se determinó por mediana y rango intercuartilo (RIC). Si la mediana es mayor o igual a 7 y el RIC se encuentran entre 6 y 9: se llegó a consenso positivo y es apropiado incluir esa recomendación en la guía como CONDICIONAL. Si la mediana es menor o igual a 3 y el RIC se encuentran entre 1 y 4: se llegó a consenso negativo y NO es apropiado incluir esa recomendación en la guía por lo que SE EXCLUYE. Si no se cumplen los criterios anteriores: el panel se mantuvo neutral por lo que debe ser valorada en un plenario.

Dos R no alcanzaron consenso positivo: una se excluyó por consenso negativo. La segunda por puntaje no definitorio, requirió plenario de discusión donde cada participante podía explicar su opinión. La valoración en la iteración, se definía por SÍ o por NO, luego de lo cual se alcanzó consenso positivo y quedó incluida en la GPC.

RESULTADO C: se excluyó una recomendación de la guía (uso de orlistat en prevención de DM2) ya que por diferentes motivos, el panel consideró no

apropiado que la guía se expida al respecto. Es decir no emitió recomendación ni a favor ni en contra.

RESULTADO FINAL: LA PRESENTE GPC SE CONFORMA DE 36 RECOMENDACIONES 19 R FUERTES Y 17 R CONDICIONALES.



Recomendaciones claves

El panel federal de implementación valoró por técnica Delphi-RAND las recomendaciones FUERTES según su relevancia y la factibilidad de ser implementadas, a fin de seleccionar las recomendaciones CLAVES. Participaron todas las jurisdicciones, es decir, las 23 provincias y la CABA, por vía electrónica durante octubre de 2019. Así las recomendaciones CLAVES son aquellas recomendaciones FUERTES que el panel valoró como las más relevantes y las más factibles de ser aplicadas en las diferentes jurisdicciones del país. Las mismas guiarán el proceso de implementación y se señalan con un asterisco en la tabla de recomendaciones.

Anexo 5
Revisión externa

Revisión externa

Una vez realizado el consenso formal e incorporadas sus conclusiones al documento, es necesario someter la guía a evaluación externa para garantizar la rigurosidad del proceso y contribuir a incrementar la legitimidad y credibilidad de la misma.

Se convocó a participar a dos médicas como revisoras externas, líderes de opinión reconocidas de nuestro medio.

Además se convocaron a los referentes de programas de diabetes de las 23 provincias de la Argentina y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Panel Federal de Implementación). Simultáneamente se puso a disposición del público general el documento preliminar a través de la página web del Ministerio de Salud de la Nación para la revisión pública y estuvo disponible hasta el 10 de octubre de 2019.

Revisores externos convocados

Las dos médicas revisoras resaltaron distintos aspectos de la GPC:

- la estructura del documento, su solidez y que es muy completo,
- la calidad metodológica y que las recomendaciones formuladas son acordes a la evidencia publicada a la fecha,
- el extraordinario trabajo realizado y la utilidad que aportará a los equipos de salud sobre todo focalizado en el PNA, como herramienta a fin de mejorar y homogeneizar la práctica clínica.

Tanto las médicas revisoras como el Panel Federal de Implementación consideraron que se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda y selección de la evidencia, la evaluación de la calidad del conjunto de la misma están claramente descritos y al formular las recomendaciones han sido valorados los beneficios y los riesgos. También consideran que generalmente la relación entre las recomendaciones y la evidencia en la que se basan es adecuada.

Mejoras en la redacción/claridad del documento:

- Realizar una aclaración sobre metas muy estrictas y aumento de la mortalidad: **Rta. aceptado.**
- Cuestionamiento del inicio del rastreo de DM a partir de los 45 años con evidencia de baja calidad: **la observación es válida. De todos modos dado que se trata de una recomendación condicional/opcional, y la edad está en línea con las guías seleccionadas, sumado al nivel de subdiagnóstico en Latinoamérica, se mantiene la edad de 45 años en la recomendación.**
- Señalamiento sobre AMG como recomendación fuerte ante titulación de SU y meglitinidas: **nos apoyamos en guías seleccionadas y al ser un tema de seguridad (hipoglucemias), con evidencia de baja calidad se puede mantener una recomendación fuerte.**
- Sustituir la palabra "paciente" por "persona": **la propuesta de redacción de toda la GPC ya se basaba en esta elección de la palabra persona por considerar más amplia la mirada sobre quien padece DM2, sin embargo, se mantenía en algunas ocasiones fuera de las R, la expresión paciente como alternativa de redacción teniendo en cuenta que también es una palabra estimativa de la persona que hace referencia a derechos explicitados en el marco de la atención de la salud. De todos modos, se cambió toda vez que no alterara la comprensión del texto.**
- Incluir valor deseable de fructosamina: **se incluyó.**
- Profundizar el concepto de lipodistrofia: **se agregó información en el apartado "Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones".**
- Aporta bibliografía sobre EDAM: **ya estaban comprendidas en las RS-MA analizadas.**
- Remarcar la importancia de la evaluación de la EDAM en área de conocimientos, actitudes y de habilidades: **se incluye en el comentario de las R7 y R8.**
- Disminuir 20% la dosis total de NPH al rotar a un análogo lento: **se agregará en las guías breves que desarrollará la DNAI-ENT para la implementación de la GPC (ver anexo 7).**

Revisión pública

Los aportes recibidos se dirigieron a solicitar que se explique con más detalle lo realizado en el proceso metodológico de la elaboración, particularmente sobre el Marco de Traspaso de la Evidencia a la Decisión (EdT) y la inclusión en la guía de las tablas de resúmenes de hallazgos (tablas SoF).

Rta. Se aceptaron las sugerencias. Se incluyó el marco de traspaso de la evidencia a la recomendación (GRADE EtD: Evidence to Decision) en cada recomendación y se creó el Anexo 9 que muestra el intercambio con el panel. Las tablas SoF componen el Anexo 8.

Anexo 6

**Participación y preferencias de personas
con DM**

Participación y preferencias de personas con DM

El panel interdisciplinario incluyó a representantes de asociaciones de personas con DM: Asociación Diabetes Argentina (ADA), Asociación para el Cuidado de la Diabetes en Argentina (CUI.D.AR.), Federación Argentina de Diabetes (FAD) y la Liga Argentina de Protección al Diabético (LAPDI).

La preferencia del paciente puede influir en la adherencia al tratamiento de la DM2 y, por lo tanto, impactar en el control de su enfermedad a largo plazo. La EDAM contribuye a la adherencia a distintos niveles. Ante una variedad de opciones de manejo de la DM2 si hay claro balance a favor de alguna opción, es importante conocer cómo los pacientes valoran los desenlaces y los diferentes modelos de atención en su proceso de toma de decisiones. La comunicación médico-paciente eficaz y la participación activa de los pacientes, pueden desempeñar un papel crucial.

El objetivo final en la atención de la persona con DM2 es la reducción de las complicaciones micro y macrovasculares, para lo que será necesaria una adecuada individualización basada en decisiones clínicas, preferencias de los pacientes y un balance adecuado de beneficio/s y riesgo/s al alcanzar un adecuado control glucémico y los medios para conseguirlo. Esta GPC contempla tener esta discusión con el paciente, haciéndolo partícipe, tomando en cuenta sus preferencias individuales y favoreciendo la decisión compartida.

Estudios cualitativos exploran estos aspectos. Si bien la mayoría no son locales y en consecuencia no necesariamente resultan extrapolables (validez externa), constituyen, de cualquier modo, información valiosa para dar apoyo a esta mirada integral en la atención de personas con problemas crónicos, como la DM2.

Las GPC seleccionadas por su calidad, incluyeron pacientes en el proceso de elaboración y proponen considerar sus preferencias y valores en su atención.

Canadá recomienda que los profesionales de la salud consideren las necesidades, valores y preferencias de pacientes, además del juicio clínico y trabajen con los recursos humanos y de servicios de salud disponibles en sus entornos. Para la elaboración de la guía incluyeron pacientes [27].

SIGN considera que para las recomendaciones condicionales es más probable que la elección de la intervención varíe según los valores y las preferencias de una persona, por lo que el profesional de la salud debe pasar más tiempo discutiendo las opciones con el paciente [28].

Honduras dice que las recomendaciones deben ser consideradas en el contexto de las necesidades, preferencias y tolerancias de cada paciente [24]. Colombia proporciona recomendaciones basadas en la mejor evidencia clínica disponible y las consideraciones adicionales relevantes para el contexto nacional como costos, preferencias de los pacientes y la relación entre los beneficios y riesgos de las tecnologías de interés[20]. Por ejemplo, en relación a la prueba de tolerancia a la glucosa, los pacientes manifestaron su preferencia en contra de realizarla, dadas las limitantes de la misma asociadas al tiempo laboral perdido, la variabilidad y las incomodidades asociadas a su realización; o en relación a la formulación de las recomendaciones de la indicación de antidiabéticos orales combinados en una sola tableta, los participantes manifestaron preferirlos dado que así mejoraría la calidad de vida y adherencia al tratamiento, al disminuir el número de tabletas tomadas al día, entre otras preferencias manifestadas [20].

NICE menciona que las personas tienen derecho a participar en debates y tomar decisiones informadas sobre su atención [25]. Recomienda adoptar un enfoque individualizado para el cuidado de la diabetes que se adapte a las necesidades y circunstancias de los adultos mayores con DM2, teniendo en cuenta sus preferencias personales además de comorbilidades, riesgos de la polifarmacia y su capacidad para beneficiarse de las intervenciones a largo plazo debido a la esperanza de vida reducida. En relación con el tratamiento farmacológico y las opciones disponibles, recomienda discutir los beneficios y riesgos, basando su elección, entre otras cosas, en las preferencias de las personas [25].

Preferencias sobre los tratamientos

El aumento en la expectativa de vida y el costo accesible de los medicamentos, tuvieron el mayor peso en las preferencias de los pacientes. Un peso intermedio tuvieron la reducción de un 20% de ECVM y el control glucémico. Mientras que los efectos adversos menores, la hipoglucemia severa y los efectos secundarios poco frecuentes pero graves tuvieron el menor peso.

Un estudio canadiense, utilizando el método de elección discreta, estimó las preferencias, la importancia relativa y las compensaciones (como disposición a pagar) que las personas con DM2 hacen entre los medicamentos antidiabéticos a través de una encuesta con 14 tareas de elección entre 2 alternativas hipotéticas de medicamentos, para 8 características (costo, eficacia, esperanza de vida, riesgo de ECVM, riesgo de evento microvascular, riesgo

de hipoglucemia grave, riesgo de efectos secundarios menores y riesgo de efectos secundarios graves)[269]. Las características utilizadas para describir los 2 fármacos se identificaron mediante una revisión de la literatura, grupos focales y entrevistas. Se utilizó un modelo logit mixto multinomial para estimar las probabilidades de elección. Se incluyeron 502 encuestas (edad promedio 59 ± 12 años, 59% hombres y 62% con DM2 de al menos 6 años). Todas las características influyeron significativamente en la elección. Las estimaciones del efecto muestran que el costo y la expectativa de vida tuvieron el mayor peso durante la toma de decisiones, con el mayor valor absoluto, mientras que los efectos secundarios y graves tuvieron el menor peso. En promedio, los pacientes estaban dispuestos a pagar un costo mensual por su terapia de \$134 para lograr 3 años adicionales de vida; \$49 y \$36 por una reducción del 20% en su riesgo de eventos macrovasculares y microvasculares, respectivamente; \$34 por una caída del 1% en la HbA1c; \$29 por un 50% menos de riesgo de hipoglucemia severa durante 10 años; \$29 por un 50% menos de riesgo de un efecto secundario menor y \$17 por un 50% menos de riesgo de un efecto secundario poco frecuente pero grave durante 10 años [269].

El riesgo de hipoglucemia, el cambio de peso, los efectos secundarios gastrointestinales y el control glucémico son los atributos de la medicación oral más valorados entre las personas con DM2. Un estudio en el Reino Unido (n=100; 51% hombres, media de edad 62,9 (DE 11,1) y 92% blancos-británicos), aplicó el método de elección discreta para examinar las preferencias de los atributos de la medicación oral (ADO) entre dos perfiles hipotéticos de ADO en personas con DM2 [270]. Para cada ADO según su perfil compuesto de diferentes niveles de siete atributos: eficacia, eventos hipoglucémicos, cambio de peso, efectos secundarios gastrointestinales o náuseas, infección del tracto urinario e infección genital, presión arterial y riesgo cardiovascular, para 20 conjuntos de comparaciones por pares. Se usó un modelo de regresión logit multinomial de efectos aleatorios para estimar el peso de la preferencia para cada uno de los niveles de atributo, y se calculó la importancia relativa de cada atributo. Se realizaron análisis para la muestra general y para los subgrupos de medicación y género. El peso de preferencia (PW) y la importancia relativa (RI) de los atributos más alto fue para 4 de los 7 atributos: eventos hipoglucémicos (PW=1,98; RI=24,7%), cambio de peso (PW=1,65; RI=20,6%), efectos secundarios gastrointestinales/náuseas (PW=1,49; RI=18,6%) y alcanzar meta de control glucémico (PW=1,44; RI=18,0%) [270].

Los beneficios del tratamiento (control glucémico y pérdida o control de peso) fueron elegidos como atributos claves para las preferencias de los pacientes y los efectos gastrointestinales fueron considerados más importantes que las hipoglucemias. Una RS de Purnell y col. que incluyó 10 estudios realizados en los EE. UU., Suecia, Dinamarca y el Reino Unido, evaluó

las preferencias de los adultos con DM2 respecto a los medicamentos anti-diabéticos utilizando metodología de elección discreta (ej. análisis conjuntos), ejercicios de compensación de tiempo, apuesta estándar y encuestas de pacientes [271]. Los atributos evaluados fueron: beneficios del tratamiento (control glucémico y pérdida o control de peso), la carga del tratamiento (vía de administración, frecuencia y costo) y los efectos secundarios (aumento de peso, efectos gastrointestinales e hipoglucemia). Se observó que los pacientes prefieren la pérdida o control de peso y el control glucémico como atributos clave del tratamiento cuando se compararon con la carga del tratamiento y los efectos secundarios. Los efectos gastrointestinales fueron clasificados como más importantes que las hipoglucemias. Otros atributos de riesgo y cargas relacionados con el tratamiento fue escasa en los estudios incluidos [271].

El control glucémico, los efectos secundarios (hipoglucemias, náuseas y molestias gastrointestinales, control de peso), complicaciones a largo plazo (especialmente enfermedades cardiovasculares) y el modo de administración representan los resultados más relevantes para el paciente en la terapia de diabetes. Una RS analiza y compara 13 estudios de preferencias del paciente con respecto a las características del tratamiento y evalúa qué criterios objetivos son más importantes desde la perspectiva de los pacientes [272]. Mediante el cálculo de la diferencia de nivel y una normalización posterior se determinaron pesos uniformes para los atributos evaluados en los estudios. El control glucémico, evitar efectos secundarios (hipoglucemias, náuseas y molestias gastrointestinales, control de peso), complicaciones a largo plazo (especialmente enfermedades cardiovasculares) y el modo de administración representan los resultados más relevantes para el paciente en la terapia de diabetes. El control glucémico alcanzó la clasificación más alta dentro del puntaje de importancia relativa [272].

Preferencias sobre automanejo

Los pacientes con DM2 de menos de 4 años de diagnóstico, refieren que la DM2 impacta en su vida diaria. Experimentan más la necesidad de un automanejo 'activo' en las primeras etapas luego del diagnóstico. Necesitan estar más informados acerca de la diabetes y que el equipo de salud le brinde apoyo para el automanejo. Un estudio cualitativo holandés evaluó las oportunidades de mejora del apoyo al automanejo. Se realizaron entrevistas semiestructuradas, precedidas de tareas preparatorias, con diez pacientes con DM2 con diagnóstico relativamente reciente (entre 4 meses y 4 años) tratados en atención primaria. Las perspectivas del paciente en relación al automanejo se estructuraron en 4 aspectos:

- Automanejo como “diabetes en la vida diaria”
- Automanejo activo

- Impacto de la enfermedad en la vida diaria
- Experiencias de apoyo al automanejo

Automanejo como “diabetes en la vida diaria”: La mayoría de los participantes no experimentaron su desempeño desde el diagnóstico de DM2 como “autogestión”, más bien, sintieron que lidiaban con su vida diaria como antes, al igual que cualquier otra persona con o sin DM2. Dado que no experimentaron con frecuencia problemas relacionados con el mal control glucémico, no consideraron que tenían que controlar su enfermedad activamente. “Simplemente” hicieron ajustes y compromisos con respecto a sus hábitos y rutinas.

Automanejo activo: Los participantes refirieron que era necesario un automanejo activo cuando la glucemia estaba mal controlada, y en ocasiones tenían que tomar conductas activas para prevenir complicaciones. Se observó que los pacientes experimentaron más la necesidad de un automanejo ‘activo’ en las primeras etapas luego del diagnóstico; pero a medida que pasaba el tiempo y no se producían problemas, los pacientes no experimentaban su comportamiento relacionado con la enfermedad como automanejo activo. Percibieron que la diabetes pasaba a formar parte de su vida diaria, incluyendo nuevas rutinas que tienen en cuenta la diabetes.

Impacto de la enfermedad en la vida diaria: Todos refirieron que la DM2 impactó en su vida diaria. Los aspectos que más impactaron fueron: cambios en el estilo de vida, necesidad de respetar horarios, la toma de medicación y la necesidad de saber mucho acerca de la DM2 para el automanejo de la enfermedad.

Experiencias de apoyo al automanejo: Los participantes mencionaron cosas muy específicas que los hicieron sentir apoyados. Por ejemplo, con respecto al ejercicio, los pacientes se sintieron acompañados por su perro o hijos. En general, los pacientes se sintieron apoyados en el automanejo de alguna manera, pero principalmente sintieron que tenían que averiguar todo sobre vivir con diabetes por su cuenta. En su opinión, los profesionales de la salud brindan asesoramiento médico, pero no pueden explicar cómo lidiar con la DM2 en la vida diaria [273].

Preferencias sobre metas del tratamiento

Las preferencias de los pacientes respecto a la carga del tratamiento para alcanzar distintas metas para modificar la evolución de la DM2 según una modelización (Markov) estimó que los beneficios del control glucémico según metas de HbA_{1c} de 7,5% (partiendo de 8,5%) son marcados a edades tempranas (45 años) y bajos en adultos mayores. La carga del tratamiento antidiabético (particularmente con insulina) puede invalidar el beneficio del esfuerzo de ajustarse a la meta personalizada particularmente en adultos mayores.

Una modelización estimó los efectos de la reducción de la HbA1c sobre los resultados de la diabetes y los años de vida ajustados por calidad (QALYs) utilizando un modelo de simulación de Markov. Las probabilidades del modelo se basaron en estimaciones a partir de datos de ECA y estudios observacionales. Los datos de los pacientes simulados fueron extraídos de adultos con DM2 del Estudio Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE.UU. (NHANES) de 2009-2010. Los parámetros analizados en el modelo incluyeron el riesgo de complicaciones microvasculares tempranas basándose en estimaciones del ECA UKPDS. Se modeló la progresión de la enfermedad a través de resultados intermedios del UKPDS: riesgo de progresión a fotocoagulación, riesgo de microalbuminuria y proteinuria, y riesgo de neuropatía. La relación entre estos riesgos y el nivel de HbA1c se definió asumiendo un riesgo relativo constante en todos los niveles de HbA1c, esto implica una relación logarítmica lineal entre el nivel de HbA1c y los resultados microvasculares. Los riesgos previos al tratamiento de enfermedad coronaria y ACV se estimaron en base al estimador de riesgo de la cohorte de Framingham. Dada la incertidumbre existente sobre la relación entre el riesgo de enfermedad coronaria y el nivel de HbA1c, se asumió que el riesgo de enfermedad coronaria se reduce en un 15% por un 1% de disminución del nivel de HbA1c, en base a datos del estudio UKPDS. Para el mejor resultado posible (mejorar el nivel de HbA1c reduce el riesgo de ECVM y el tratamiento tiene una carga mínima para el paciente y/o efectos adversos), se encontraron beneficios sustanciales asociados a la reducción del nivel de HbA1c, particularmente entre las personas más jóvenes: en un paciente de 45 años, el tratamiento para lograr una reducción del nivel de HbA1c de 8,5% a 7,5% produce una ganancia de 0,906 QALYs; este beneficio es menor a edades mayores (0,269 QALYs a los 65 años y 0,104 QALYs a los 75 años). Estos beneficios, en cambio, son ligeramente menores en pacientes con un nivel inicial de HbA1c=7,5%, siempre que los riesgos del tratamiento y la carga del tratamiento continúen siendo muy pequeños (desutilidad=0,001, equivalente a 0,3 días de vida de alta calidad perdida por año) en todos los grupos de edad. La percepción del paciente sobre el nivel de carga del tratamiento tiene un profundo impacto en los beneficios netos de la disminución del nivel de HbA1c: en un escenario favorable (aparición de diabetes a los 45 años y una reducción del 15% del riesgo de enfermedad coronaria por una disminución del 1% de HbA1c), una carga de tratamiento alta de 0,05 (equivalente a 18,2 días de vida perdida de alta calidad por año, nivel reportado a menudo por personas que reciben insulina) supera todos los beneficios del control glucémico. El modelo predice que los pacientes perderán entre 0,653 y 0,818 QALYs incluso cuando los tratamientos mejoren el control glucémico en un 1% de HbA1c. La carga de tratamiento en la que la reducción del nivel de HbA1c en 1% da como resultado un daño neto que varía entre 0,01 y 0,05, dependiendo de otros factores claves como la edad del paciente y el nivel de HbA1c previo al tratamiento. Para proporcionar una idea de la eficacia relativa y la duración requerida del tratamiento, también se estimó el QALY obte-

nido por cada 100 años de tratamiento: en el mejor de los casos, se obtienen 3,47 QALYs por cada 100 años de tratamiento cuando el nivel de HbA1c se reduce del 8,5% al 7,5% con una carga baja de tratamiento y/o efectos adversos en un paciente de 45 años.

En la misma modelización, la meta de HbA1c de 7% con metformina presenta escenarios favorables a las preferencias de los pacientes jóvenes. En cambio con insulina, los efectos adversos y las cargas del tratamiento superan los beneficios de un mejor control glucémico en todas las edades evaluadas. Se analizaron también 2 escenarios de tratamiento representativos: el impacto de comenzar el tratamiento con metformina y con insulina. Se asumió que el tratamiento con metformina se inició al momento del diagnóstico de la DM2 y redujo el nivel de HbA1c de 8,5% a 7%. La metformina, que tiene una desutilidad de tratamiento relativamente pequeña porque no causa aumento de peso y tiene riesgos mínimos de hipoglucemia, produce beneficios en todas las edades (rango de 0,148 QALYs en personas de 75 años a 1,2 QALYs en personas de 45 años). En relación al tratamiento con insulina, se inició luego de 10 años del uso de ADO y un aumento gradual en el nivel de HbA1c de 6,5% a 8,5% y el uso de insulina redujo el nivel de HbA1c nuevamente a 7,5%. En este caso, los efectos adversos y las cargas del tratamiento superan los beneficios de un mejor control glucémico en todas las edades. Además de la mayor carga de tratamiento para la insulina, el beneficio del tratamiento es menor en este escenario debido a la reducción más pequeña del nivel de HbA1c en relación con la terapia con metformina, considerando que el paciente es en este caso 10 años mayor, lo que reduce el tiempo disponible para lograr el beneficio: la reducción del riesgo absoluto de enfermedad renal terminal es del 0,013 cuando el tratamiento con insulina se inicia a los 55 años vs. 0,065 cuando se inicia el tratamiento con metformina 10 años antes. Se realizó análisis de sensibilidad con estimaciones de QALYs obtenidas por año de tratamiento para un paciente de 55 años con un nivel de HbA1c=8,5%, una desutilidad del tratamiento=0,01 y con una reducción esperada del 15% en el riesgo de enfermedad coronaria por reducción de 1% de HbA1c. Cada parámetro varía en un rango razonable, siendo la importancia de la carga del tratamiento en relación con las otras variables evidente [274].

Preferencias sobre el modelo de atención

La accesibilidad a los servicios de salud para personas con DM2, la continuidad de la atención, el apoyo al automanejo, una adecuada relación médico-paciente, la articulación con los recursos comunitarios y el apoyo familiar son atributos del modelos de atención valorados por los pacientes y el equipo de salud. Una RS incluyó 23 estudios cualitativos para sintetizar las perspectivas de los pacientes y los proveedores, para identificar los factores relacionados con el manejo de la diabetes. El marco del modelo de atención

de personas con enfermedades crónicas se utilizó para analizar el contenido y organizar los hallazgos. Se identificaron nueve factores, incluidos la articulación con los recursos comunitarios, el sistema de atención para pacientes diabéticos, la continuidad de los cuidados, el automanejo, el apoyo de los proveedores, el sistema de derivación, la interacción paciente-proveedor, la mayor competencia de los proveedores de atención médica y el apoyo familiar. Se observó que el vínculo con los recursos disponibles en su comunidad era un factor importante para alentar a las personas con diabetes a cuidar su enfermedad, mientras que las limitaciones de acceso al sistema de salud, los costos del tratamiento, la falta de información y el tiempo de espera, constituían una barrera. En relación a la continuidad de la atención se identificaron deficiencias en el sistema de referencia-contrarreferencia. El automanejo dependía del conocimiento, las creencias, la actitud y el comportamiento del paciente. Los dispositivos de apoyo al automanejo mostraron ayudar a los pacientes a alcanzar su objetivo. Se observó que la mala interacción entre los pacientes y los proveedores de salud se atribuye en gran medida a la barrera del idioma y la falta de habilidades de comunicación. Se puede mejorar la competencia de los proveedores de salud a través de la educación profesional continua. Ambas perspectivas respaldaron la importancia que representan la participación familiar así como los recursos comunitarios y el apoyo social, para las personas con diabetes [275].

Conclusión: *las preferencias halladas en los estudios se encuentran contempladas en las recomendaciones de la presente GPC, tanto de modo directo con recomendaciones fuertes, o bien, como posibilidad de valoración de preferencias particularmente en las recomendaciones condicionales. Particularmente las R de EDAM van dirigidas a los requerimientos de las preferencias de los pacientes con DM2, contención, información y a lograr el automanejo. Resulta importante considerar estas recomendaciones en el contexto del Modelo de atención de personas con enfermedades crónicas -MAPEC-, propiciado desde la DNAI-ENT.*

Anexo 7
Estrategias de implementación,
en el marco del modelo de atención de
personas con enfermedades crónicas

Estrategias de implementación, en el marco del modelo de atención de personas con enfermedades crónicas

La implementación de una GPC supone la puesta en marcha de todo un proceso encaminado a trasladar sus recomendaciones a la práctica para alcanzar el objetivo con el que fueron elaboradas.

Este proceso incluye el diseño de múltiples intervenciones con el objetivo de:

- Aumentar el conocimiento, para que el equipo de salud y los pacientes conozcan las recomendaciones de la GPC.
- Cambiar actitudes, de modo que los integrantes del equipo de salud se convenzan que las recomendaciones propuestas permiten mejorar los estándares de atención.
- Cambiar los hábitos y comportamientos de los profesionales en su práctica, aplicando las recomendaciones de la GPC, teniendo en cuenta además las preferencias del paciente y el impacto económico y administrativo.
- Modificar resultados, es decir, mejorar la calidad de atención y en definitiva la salud de la población con la adopción de las recomendaciones de la GPC.



Modelo de atención de personas con enfermedades crónicas (MAPEC)

La **gestión de las enfermedades crónicas** requiere la reorientación de los servicios de salud adecuando la organización asistencial a las necesidades particulares de esta población de pacientes. El **modelo de atención de personas con enfermedades crónicas (MAPEC)** que implementa la **DNAI-ENT** para cumplir con ese propósito, entiende que los mejores resultados en salud se alcanzan cuando un paciente activo y empoderado interactúa con un equipo de salud preparado y proactivo.

El MAPEC propone:

- Aplicar acciones de promoción y prevención en toda la población a cargo (no sólo en quienes presentan ECNT).

- Allanar las barreras de acceso a la consulta y a cuidados de calidad así como la circulación entre los distintos niveles de atención.
- Educación y empoderamiento de la persona para lograr mayor autonomía en el automanejo de su enfermedad.
- Atención integral e integrada de las ECNT. Entendiendo por integral el abordaje desde una mirada biopsicosocial, y entendiendo por atención integrada un plan de abordaje conjunto de las ECNT y no programas por enfermedad que funcionen en paralelo, ya que las principales ECNT comparten factores de riesgo (sedentarismo, tabaquismo, mala alimentación, uso nocivo de alcohol), comparten las principales medidas terapéuticas (alimentación saludable, cesación tabáquica, actividad física y limitar el consumo de alcohol) y además es frecuente que dos o más enfermedades crónicas coexistan en la misma persona.
- Equipo interdisciplinario con roles claramente definidos que aplique un enfoque centrado en la persona, brinde cuidados planificados según estratos de riesgo y realice búsqueda y seguimiento activo de personas de alto riesgo.
- Gestión basada en resultados: esto supone utilizar indicadores de calidad de atención que ofrezcan información para diseñar planes de mejora.
- Implementar guías de práctica clínica basadas en evidencia y educación permanente de los equipos de salud para promover una atención de calidad.

Para alcanzar estos objetivos el MAPEC se estructura en 6 componentes, cuatro de los cuales están fuertemente relacionados con la gestión de la atención:



Para favorecer la implantación del MAPEC a nivel nacional la DNAI-ENT, entre otras acciones, desarrolla e implementa guías de práctica clínica y propuestas de capacitación para el abordaje de las ECNT priorizadas, promueve el desarrollo de planes estratégicos provinciales, capacita a los equipos de salud para que conozcan el modelo y diseñen acciones para su implementación en su ámbito de trabajo. A la vez, impulsa la certificación de los centros de salud para la atención de personas con enfermedades crónicas, a través de incentivos económicos.



Estrategias para la implementación

El Área de Servicios de Salud de la DNAI-ENT, lleva adelante una estrategia de componentes múltiples para la implementación de las GPC desarrolladas y vinculadas al área. La estrategia está compuesta por diferentes intervenciones que han mostrado ser efectivas para favorecer la adopción de las recomendaciones de la guía por parte del equipo de salud.

Versiones abreviadas de las GPC. Se realizan versiones abreviadas que incluyen gráficos, algoritmos y herramientas prácticas para mejorar la aplicabilidad de las recomendaciones. Así se intenta superar las barreras para la implementación relacionadas con el diseño (textos extensos, incómodos o de difícil lectura).

Recordatorios. Actualmente se está trabajando con la Dirección Nacional de Sistemas de información en Salud para incorporar en la historia clínica electrónica recordatorios para aplicación de las recomendaciones fuertes de las GPC y demás documentos desarrollados por facilitar la toma de decisiones en el abordaje de las ECNT.

Intervenciones mediadas por pacientes. Siguiendo el objetivo de implementar las GPC así como promover el automanejo en las personas con ECNT, se desarrollan materiales gráficos y videos educativos. A su vez se capacita al equipo de salud en herramientas para ofrecer educación para el automanejo de enfermedades crónicas a su población a cargo.

Intervenciones económicas. A través de los programas Sumar, Proteger y Redes se transfieren incentivos económicos a las provincias para mejorar los procesos de atención de las personas con ECNT y favorecer la aplicación de las recomendaciones fuertes de las GPC.

Talleres de implementación de GPC. Se elaboran y ofrecen talleres de implementación que, a través de la estrategia de multiplicación, pretenden acercar los contenidos de las GPC y demás herramientas a los equipos de salud del primer nivel de atención. A lo largo de la actividad, utilizando dife-

rentes técnicas, se problematiza sobre el modelo de atención de personas con enfermedades crónicas, y se trabaja en la resolución de casos clínicos utilizando para ello las GPC.

Capacitaciones al equipo de salud. Se desarrollan cursos virtuales y presenciales a usuarios de todo el país con amplia representación de todo el equipo de salud. Dentro de ellos: “educación para el automanejo de enfermedades crónicas”, “herramientas para el abordaje de la obesidad en adultos”, “insulinización oportuna en el primer nivel de atención” y “cuidados del pie en personas con diabetes”. Los cursos virtuales se encuentran disponibles en la Plataforma virtual de Salud plataformavirtualdesalud.msal.gov.ar. Se prevé el desarrollo de capacitaciones tendientes a promover la implementación de las recomendaciones de esta GPC.

Red de capacitadores. Con el propósito de promover la réplica de las capacitaciones y talleres ofrecidos desde la DNAI-ENT, se invitó a los referentes provinciales a designar capacitadores en las temáticas priorizadas. Se conformó así una red de capacitadores con quienes se comparten todos los materiales educativos de las diferentes propuestas de capacitación desarrolladas por la Dirección. Esto permite intercambiar experiencias entre los equipos de las distintas provincias, estandarizar los procesos de capacitación y llegar a un mayor número de destinatarios.

Anexo 8

Tablas de resumen de hallazgos (SoF)

La calidad de la evidencia admite ser traducida de un modo narrativo (*¿qué pasa?*) de la información presentada numéricamente. Se elaboran a través de un método estandarizado que considera la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto con frases como “reduce” para calidad alta; “(muy) probablemente reduce” para calidad moderada; “podría reducir” para calidad baja; y “hay incertidumbre” para calidad muy baja. También se puede acompañar de adjetivos que expresan la magnitud del efecto como “ligeramente”, “poca o ninguna diferencia”, etc. Para más información sobre cómo leer una tabla SoF, ver Anexo 4, punto 3. b.

RASTREO Y DIAGNOSTICO DE LA DM2

Sof 1. Rastreo de DM2 en población general adulta

Población: población general adulta

Intervención: rastreo de DM2

Comparación: no rastreo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin rastreo	Con rastreo	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: mediana 10 años Nº de participante: 4.936 (1 ECA) ¹	HR 1,06 (0,90 a 1,25)	9,1%	9,6% (8,2 a 11,3)	0,5% menos (0,9 menos a 2,1 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El rastreo de DM2 podría no reducir la mortalidad por todas las causas,
Mortalidad CV seguimiento: mediana 9.6 años Nº de participantes: 20.184 (1 ECA) ²	HR 0,99 (0,96 a 1,02)	8,1%	8% (7,7 a 8,2)	0,1% menos (0,3 menos a 0,2 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El rastreo de DM2 podría no reducir la mortalidad CV.
Enfermedad renal seguimiento: mediana 7,8 años Nº de participantes: 8.642 (1 estudio observacional) ³	HR 0,39 (0,28 a 0,54)	8,7%	3,5% (2,5 a 4,8)	5,2% menos (6,2 menos a 3,9 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^c	Existe incertidumbre acerca del efecto del rastreo de DM2 en relación al desarrollo de enfermedad renal.
Retinopatía seguimiento: mediana 7,8 años Nº de participantes: 8.642 (1 estudio observacional) ³	HR 0,54 (0,42 a 0,77)	10,6%	5,9% (2,4 a 4,0)	4,7% menos (6 menos a 2,3 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^c	Existe incertidumbre acerca del efecto del rastreo de DM2 en relación al desarrollo de retinopatía.
Ansiedad, evaluado con: "The State-Trait Anxiety Inventory" seguimiento: mediana 1 año Nº de participantes: 2.667 (1 ECA) ⁴	-		-	DM 0,53 menor (2,6 menor a 1,54 más alto)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	El rastreo en DM2 podría no aumentar la ansiedad en los pacientes que lo realizan.

Explicaciones

Siendo una pregunta de pronóstico, los estudios observacionales parten de ALTA calidad:

a. Riesgo de sesgo: la aleatorización se dirigía a los médicos tratantes y no a los pacientes. Ausencia de ciego.

b. Imprecisión: el estimador comprende tanto efecto protector como ausencia del mismo.

c. Riesgo de sesgo: cohorte retrospectiva a partir de bases secundarias.

d. Riesgo de sesgo: ensayo clínico montado en otro ensayo clínico con otro objetivo, falta de ciego y con baja tasa de respuesta a los cuestionarios autoadministrados.

Referencias

1. Rebecca K. Simmons, Justin B. Echouffo-Tcheugui, Stephen J Sharp, Lincoln A Sargeant, Kate M Williams, A. Toby Prevost, Ann Louise Kinmonth, Nicholas J Wareham, Simon J Griffin. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*; 2012.

2. Rebecca K. Simmons, Simon J. Griffin, Daniel R. Witte, Knut Borch-Johnsen, Torsten Lauritzen, Anneli Sandbæk. Effect of population screening for type 2 diabetes and cardiovascular risk factors on mortality rate and cardiovascular events: a controlled trial among 1,912,392 Danish adults. *Diabetologia*; 2017.

3. Feldman A. L., Griffin S. J., Fhärm E., Norberg M., Wennberg P., Weinehall L. and Rolandsson O.. Screening for type 2 diabetes: do screen-detected cases fare better?. *Diabetologia*; 2017.

4. Helen C Eborall, Simon J Griffin, A. Toby Prevost, Ann-Louise Kinmonth, David P. French and Stephen Sutton. Psychological impact of screening for type 2 diabetes: controlled trial and comparative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. *BMJ*; 2007.

Sof 2. Prevalencia de Diabetes Mellitus en población general

Población: población general

Intervención: prevalencia de diabetes mellitus

Comparación: no detección

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
Prevalencia de diabetes mellitus evaluado con: autorreporte de diabetes con tratamiento farmacológico, combinado con mediciones de glucemia capilar elevada Nº de participantes: 5.164 (1 estudio de corte transversal) ¹	Tuvieron diabetes n=647 que ponderado representan 2.059.290 personas con diabetes mellitus en Argentina. La prevalencia de diabetes mellitus aumenta con la edad: 18 a 24 años: 2,5% / 25 a 34 años: 5,0% / 35 a 49 años: 8,8% / 50 a 64 años: 18,6%*/ 65 y más años: 21,1%*.				⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La prevalencia de diabetes mellitus muy probablemente aumenta con la edad (de manera más marcada a partir de la cuarta década de vida).
	*diferencia significativa respecto al grupo de 35 a 49 años					

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

Para test diagnóstico factores pronóstico, los estudios observacionales parten de ALTA calidad:

- a. Riesgo de sesgo.

Referencias

1. 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Argentina, 2019.

SoF 3. Debería usarse glucemia plasmática en ayunas para diagnosticar diabetes tipo 2 en adultos?

Población: adultos

Configuración: población general

Prueba (Test): Glucemia plasmática en ayunas (GPA) **Valor de corte:** 126 mg/dl

Prueba de referencia: Prueba tolerancia oral a la glucosa (PTOG75) | **Valor de corte:** 200 mg/dl

Sensibilidad agrupada: 0,56 (IC95% 0,36 a 0,73) | **Especificidad agrupada:** 0,97 (IC95% 0,91 a 0,99)

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1.000 pacientes testeados (IC95%)			Número de participantes (Estudios)	Certeza
	Prevalencia 8,8% ² Visto típicamente en 35 a 49 años	Prevalencia 18,6% ² Visto típicamente en 50 a 64 años	Prevalencia 21,1% ² Visto típicamente en 65 y más años		
Verdaderos positivos	49 (32 a 64)	104 (67 a 136)	118 (76 a 154)	1.765 (9) ¹	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
Falsos negativos	39 (24 a 56)	82 (50 a 119)	93 (57 a 135)		
Verdaderos negativos	885 (830 a 903)	790 (741 a 806)	765 (718 a 781)	15.050 (9) ¹	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
Falsos positivos	27 (9 a 82)	24 (8 a 73)	24 (8 a 71)		

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

Para test diagnóstico factores de riesgo, los estudios observacionales parten de ALTA calidad:

a. Riesgo de sesgo

Referencias

1. A. Hoyer, W. Rathmann and O. Kuss. Utility of HbA1c and fasting plasma glucose for screening of Type 2 diabetes: a meta-analysis of full ROC curves. Diabetic Medicine; 2018.
2. 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Argentina, 2019.

SoF 4. ¿Debería usarse hemoglobina glicosilada para diagnosticar diabetes tipo 2 en adultos?

Población: adultos

Configuración: población general

Prueba (Test): hemoglobina glicosilada (HbA1c) **Valor de corte:** 6,5%

Prueba de referencia: Prueba tolerancia oral a la glucosa (PTOG75) | **Valor de corte:** 200 mg/dl

Sensibilidad agrupada: 0,68 (IC95%: 0,46 a 0,84) | **Especificidad agrupada:** 0,95 (IC95%: 0,85 a 0,98)

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes testeados (IC95%)			Número de participantes (Estudios)	Certeza
	Prevalencia 8,8% ² Visto típicamente en 35 a 49 años	Prevalencia 18,6% ² Visto típicamente en 50 a 64 años	Prevalencia 21,1% ² Visto típicamente en 65 y más años		
Verdaderos positivos	60 (40 a 74)	126 (86 a 156)	143 (97 a 177)	1.765 (9) ¹	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
Falsos negativos	28 (14 a 48)	60 (30 a 100)	68 (34 a 114)		
Verdaderos negativos	866 (775 a 894)	773 (692 a 798)	750 (671 a 773)	15.050 (9) ¹	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
Falsos positivos	46 (18 a 137)	41 (16 a 122)	39 (16 a 118)		

Explicaciones

Para test diagnóstico factores de riesgo, los estudios observacionales parten de ALTA calidad:

a. Riesgo de sesgo

Referencias

1.A. Hoyer , W. Rathmann and O. Kuss. Utility of HbA1c and fasting plasma glucose for screening of Type 2 diabetes: a meta-analysis of full ROC curves. Diabetic Medicine; 2018. 2.4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Argentina, 2019.

Sof 5. Programa intensivo de estilo de vida saludable comparado con cuidado habitual para adultos con alto riesgo de DM2

Población: adultos con alto riesgo de DM2 (GAA / TGA)

Intervención: programa intensivo de estilo de vida saludable

Comparación: cuidado habitual

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Cuidado habitual	Programa intensivo de estilo de vida saludable	Diferencia		
Incidencia DM2 seguimiento: media 3,75 años Nº de participantes: 3.495 (4 ECA) ¹	RR 0,52 (0,46 a 0,58) ¹	35,5%	18,5% (16,3 a 20,6)	17,1% menos (19,2 menos a 14,9 menos) ¹	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La incorporación a un programa intensivo del estilo de vida saludable muy probablemente reduzca la incidencia de DM2 en pacientes con alto riesgo (GAA/ TGA).

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC95%). **RR:** Razón de riesgo.

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

a. Los estudios presentan riesgo de sesgo.

Referencias

1. Ingrid Hopper, Baki Billah, Marina Skiba, Henry Krum. Prevention of diabetes and reduction in mayor cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. European Journal of cardiovascular prevention & rehabilitation; 2011.

Sof 6. Metformina comparado con cuidado habitual para adultos con alto riesgo de DM2

Población: adultos con alto riesgo de DM2 (tolerancia a la glucosa alterada, obesidad, antecedente familiar de diabetes, HTA, enfermedad arterial periférica y dislipemia, etc.)

Intervención: Metformina (500 a 2.550 mg/día)

Comparación: cuidado habitual

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin metformina	Con metformina	Diferencia		
Incidencia de DM2 seguimiento: rango 0.15 años a 3 años Nº de participantes: 3.119 (6 ECA) ¹	RR 0,6 (0,5 a 0,8)	29,0%	17,4% (14,5 a 23,2)	11,6% menos (14,5 menos a 5,8 menos)	 MODERADA ^a	Metformina muy probablemente reduzca la incidencia de DM2 en adultos con alto riesgo.
Efectos adversos gastrointestinales seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2.155 (1 ECA) ²	RR 1,75 (1,48 a 2,06)	16,0%	28,1% (23,7 a 33)	12,0% más (7,7 más a 17 más)	 ALTA	Metformina aumenta el riesgo de efectos adversos gastrointestinales leves ^b

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC95%). RR: Razón de riesgo.

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

a. Algunos de los estudios incluidos en el metaanálisis presentan alto riesgo de sesgo (alta tasa de pérdida de seguimiento, uno de los estudios no fue ciego).

b. Los mismos son gastrointestinales, leves y ocurren en fases tempranas del tratamiento, sin diferencia luego de 6 años.

Referencias

1. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: Metformin Treatment in Persons at Risk for Diabetes Mellitus. Am J Med. 2008;121(2):149–57.e2.

2. The 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.

SoF 7. Educación diabética comparado con cuidado habitual para adultos con DM2

Población: adultos con DM2
Intervención: educación diabética (10 horas de sesiones sucesivas con refuerzo)
Comparación: cuidado habitual

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin educación diabética	Con educación diabética	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: media 18 meses Nº de participantes: 13.017 (42 ECA) ¹	RR 0,74 (0,60 a 0,90)	3,1%	2,3% (1,8 a 2,7)	0,8% menos (1,2 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La educación diabética muy probablemente reduce la mortalidad por todas las causas en adultos con DM2
Reducción HbA1c seguimiento: media 12 meses Nº de participantes: 4.384 (27 ECA) ²	-	La media reducción HbA1c era -0,17 % ³	-	DM 0,33 % menor (0,49 menor a 0,17 menor)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	La educación diabética podría reducir la HbA1c en adultos con DM2
Amputación seguimiento: media 12 meses Nº de participantes: 396 (1 ECA) ⁴	RR 0,33 (0,15 a 0,76)	10,9%	3,6% (1,6 a 8,3)	7,3% menos (9,2 menos a 2,6 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{d,e}	La educación diabética podría reducir el riesgo de amputaciones en adultos con DM2

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC95%). RR: Razón de riesgo. DM: diferencia de medias.

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo (debido al tipo de intervención no se pudieron realizar estudios ciegos).
- b. La mayoría de los estudios presentaron MODERADA y alto riesgo de sesgo.
- c. Se encontró heterogeneidad significativa en los resultados.
- d. Riesgo de sesgo (el estudio no describe la randomización, ni el enmascaramiento, además presentó datos incompletos).
- e. El estudio incluyó pacientes con DM1 y DM2 y no reporta los resultados por separado.

Referencias

1. Xiaoqin He, Jie Li, Bin Wang, Qiuming Yao, Ling Li, Ronghua Song, Xiaohong Shi, Jin-an Zhang. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Endocrine; 2016.
2. K. Odgers-Jewell, L. E. Ball, J. T. Kelly, E. A. Isenring, D. P. Reidlinger and R. Thomas. Effectiveness of group-based self-management education for individuals with Type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. Diabetic medicine; 2017.
3. Carole A. Chvrvala, Dawn Sherr, Ruth D. Lipman. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. Patient education and counseling; 2016.
4. James M. Malone, Martin Snyder, Gary Anderson, Victor M. Bernhard, G. Allen Holloway, Theodore J. Bunt. Prevention of Amputation by Diabetic Education. The American Journal of Surgery; 1989.

SoF 8. Meta de HbA1c en torno a 7% comparado con HbA1c en torno a 8% en adultos con DM2

Paciente o población: adultos con DM 2
Intervención: meta de HbA1c en torno a 7%
Comparación: meta de HbA1c en torno a 8%

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Meta HbA1c 8%	Meta HbA1c 7%	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: 34.967 (17 ECA) ^{1,f}	OR 1,03 (0,93 a 1,13)	8,4%	8,6% (7,9 a 9,4)	0,2% más (0,5 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Metas de HbA1c en torno a 7% en DM2 muy probablemente no modifique la mortalidad por todas las causas.
Mortalidad CV seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: 34.967 (17 ECA) ^{1,f}	OR 1,09 (0,90 a 1,32)	4,5%	4,9% (4,1 a 5,8)	0,4% más (0,4 menos a 1,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Metas de HbA1c en torno a 7% en DM2 muy probablemente no modifique la mortalidad CV.
Eventos Renales seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: 117.661 (4 ECA) ^{2,b,f}	HR 0,80 (0,72 a 0,88)	1,6%	1,2% (1,1 a 1,4)	0,3% menos (0,4 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Metas de HbA1c en torno a 7% en DM2 reducen los eventos renales en adultos con DM2.
Retinopatía seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: 26.586 (4 ECA) ^{2,c,f}	HR 0,87 (0,76 a 1,00)	3,1%	2,7% (2,4 a 3,1)	0,4% menos (0,7 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Metas de HbA1c en torno a 7% muy probablemente reduzcan la incidencia de retinopatía en adultos con DM2.
Hipoglucemias severas Nº de participantes: 27.544 (5 ECA) ^{3,f}	RR 2,39 (1,79 a 3,18)	2,3%	5,6% (4,2 a 7,4)	3,2% más (1,8 más a 5,1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Metas de HbA1c en torno a 7% aumenta la incidencia de hipoglucemias severas en adultos con DM2.

Explicaciones

- a. Imprecisión: el intervalo de confianza del 95% comprende posibles beneficios y daños.
- b. Comprende: ERET (enfermedad renal terminal), muerte de causa renal, tasa de filtrado glomerular estimada <30 ml /min/1,73 m2 o el desarrollo de nefropatía diabética manifiesta.
- c. Comprende la terapia de fotocoagulación retiniana o vitrectomía, desarrollo de retinopatía proliferativa o la progresión de la retinopatía diabética.
- d. Evidencia indirecta: no es un desenlace de los estudios, sino la frecuencia con que de hecho realizaron las determinaciones.
- e. Evidencia indirecta: no es la población mayoritaria en los estudios.
- f. La frecuencia de la determinación de la HbA1c fue globalmente cada 2 meses a 4 meses para el grupo meta de 7% y ente los 4 a 6 meses para el grupo meta de 8%. Determinaciones de HbA1c de 7% se corresponde con niveles de fructosamina de 287,5 microMol/l; determinaciones de HbA1c de 8% se corresponde con niveles de fructosamina de 325 microMol/l.

Referencias

1. Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Heart Association; 2015.
2. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, Hayward RA, Craven T, Coleman RL, Chalmers J, the Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol; 2017.
3. Buehler AM, Cavalcanti AB, Berwanger O, Figueiro M, Laranjeira LN, Zazula AD, Kioshi B, Bugano DG, Santucci E, Sbruzzi G, Guimaraes HP, Carvalho VO & Bordin SA. Effect of Tight Blood Glucose Control Versus Conventional Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cardiovascular Therapeutics; 2011.

SoF 9. Metas de HbA1c cercanas a 6,5% comparado con metas en torno a 7% en personas con DM2

Población: adultos con DM 2

Intervención: meta de HbA1c cercanas a 6,5%

Comparación: meta de HbA1c en torno a 7%

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		HbA1c cercanas a 6,5%	HbA1c en torno a 7%	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: media 4.1 años Nº de participantes: 21.391 (2 ECA) ^{1,2, b}	OR 1,08 (0,79 a 1,48)	6,9%	7,4% (5,5 a 9,9)	0,5% más (1,4 menos a 3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Metas de hemoglobina glicosilada cercanas a 6,5% probablemente sean similares que metas en torno a 7% para la mortalidad por todas las causas
Mortalidad cardiovascular seguimiento: media 4,1 años Nº de participantes: 21.391 (2 ECA) ^{1,2,b}	OR 1,11 (0,67 a 1,83)	3,6%	4,0% (2,4 a 6,4)	0,4% más (1,2 menos a 2,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Metas de hemoglobina glicosilada cercanas a 6,5% probablemente sean similares a metas en torno a 7% para la mortalidad cardiovascular
IAM no fatal seguimiento: media 4.1 años Nº de participantes: 21.391 (2 ECA) ^{1,2, b}	OR 0,87 (0,70 a 1,08)	3,7%	3,2% (2,6 a 3,9)	0,5% menos (1,1 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Metas de hemoglobina glicosilada cercanas a 6,5% probablemente sean similares a metas en torno a 7% para el IAM no fatal
ACV no fatal seguimiento: media 4.1 años Nº de participantes: 21.391 (2 ECA) ^{1,2, b}	OR 1,04 (0,88 a 1,23)	2,5%	2,6% (2,2 a 3,1)	0,1% más (0,3 menos a 0,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Metas de hemoglobina glicosilada cercanas a 6,5% probablemente sean similares que metas en torno a 7% para el AVC no fatal
Nefropatía (nefropatía nueva o empeoramiento), seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: 11.140 (1 ECA) ^{2b}	HR 0,86 (0,77 a 0,97)	5,2%	4,5% (4 a 5,1)	0,7% menos (1,2 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Metas de hemoglobina glicosilada cercanas a 6,5% reducen la nefropatía comparado con metas en torno a 7%.
Hipoglucemias severas seguimiento: media 4.1 años Nº de participantes: 21.391 (2 ECA) ^{1,2, b}	OR 2,66 (2,28 a 2,97)	3,2%	8,1% (7 a 8,9)	4,9% más (3,8 más a 5,7 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Metas de HbA1c cercanas a 6,5% aumenta las hipoglucemias severas respecto a metas en torno a 7%.

Explicaciones

a. El estimador con su intervalo de confianza del 95% pasa por el valor del no efecto.

b. Las metas alcanzadas en las ramas intensivas fueron de 6,4% para el estudio ACCORD y 6,5% para el estudio ADVANCE mientras que la rama control fue de 7,5% y 7,3% respectivamente.

Referencias

Metaanálisis propio de los dos ECA con metas más estrictas:

1. ACCORD. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine; 2008.

2. ADVANCE. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine; 2008.

SoF 10. Programa de estilo de vida saludable comparado con cuidado habitual para el tratamiento de adultos con DM2

Población: adultos con DM2

Intervención: incorporación a un programa de estilo de vida saludable (más tratamiento farmacológico)

Comparación: cuidado habitual (más tratamiento farmacológico)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		cuidado habitual	programa de estilo de vida saludable	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: media 10 años Nº de participantes: 5.145 (1 ECA) ¹	RR 0,86 (0,71 a 1,05)	7,8%	6,7% (5,6 a 8,2)	1,1% menos (2,3 menos a 0,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La incorporación a un programa de estilo de vida saludable probablemente reduzca levemente la mortalidad por todas las causas en adultos con DM2
Mortalidad CV seguimiento: media 10 años Nº de participantes: 5.140 (1 ECA) ¹	HR 0,88 (0,61 a 1,29)	2,3%	2,0% (1,4 a 2,9)	0,3% menos (0,9 menos a 0,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La incorporación a un programa de estilo de vida saludable probablemente no reduzca la mortalidad CV en adultos con DM2
Complicaciones macrovasculares seguimiento: media 10 años Nº de participantes: 5.145 (1 ECA) ¹	HR 0,95 (0,83 a 1,09)	16,2%	15,5% (13,7 a 17,6)	0,7% menos (2,6 menos a 1,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La incorporación a un programa de estilo de vida saludable probablemente no reduzca las complicaciones macrovasculares en adultos con DM2
Complicaciones microvasculares evaluado con: nefropatía: IRC de muy alto riesgo Nº de participante: 4.830 (1 ECA) ²	HR 0,69 (0,55 a 0,87)	7,2%	5,0% (4 a 6,3)	2,2% menos (3,2 menos a 0,9 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La incorporación a un programa de estilo de vida saludable reduce las complicaciones microvasculares en adultos con DM2
HbA1c <7 seguimiento: media 4 años (1 ECA) ³	-	La media HbA1c menor a 7 % era -0,03 %	-	DM 0,27 % menor (0,52 menor a 0,03 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	La incorporación a un programa de estilo de vida saludable podría reducir ligeramente los valores de HbA1c en adultos con DM2.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC95%). **HR:** Razón de riesgos instantáneos, **RR:** Razón de riesgo; **DM:** Diferencia de medias.

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

a. El intervalo de confianza de 95% incluye la posibilidad de beneficio y de daño.

b. Los intervalos del intervalo de confianza cruzan el umbral de significancia clínica.

Referencias

1. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. N Engl J Med; 2013.

2. The Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. 2014.

3. The Look AHEAD Research Group. Long Term Effects of a Lifestyle Intervention on Weight and Cardiovascular Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes: Four Year Results of the Look AHEAD Trial. 2010.

SoF 11. Metformina comparado con dieta, placebo o no tratamiento para adultos con DM2

Población: adultos con DM2

Intervención: Metformina

Comparación: dieta, placebo o no tratamiento

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Comparador	Metformina	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: media 10,7 años Nº de participantes: 753 (1 ECA) ¹	RR 0,64 (0,45 a 0,91)	21,7%	13,9% (9,7 a 19,7)	7,8% menos (11,9 menos a 1,9 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La metformina reduce la mortalidad por todas las causas en adultos con DM2.
Mortalidad CV seguimiento: rango 4 meses a 10,7 años Nº de participantes: 12.435 (10 ECA) ²	RR 1,05 (0,67 a 1,64)	6,6%	6,9% (4,4 a 10,8)	0,3% más (2,2 menos a 4,2 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	La metformina podría no modificar el riesgo de mortalidad CV en adultos con DM2.
Infarto agudo de miocardio (IAM) seguimiento: rango 4 meses a 10,7 años Nº de participantes: 11.555 (10 ECA) ²	RR 0,90 (0,74 a 1,09)	21,7%	19,5% (16 a 23,6)	2,2% menos (5,6 menos a 1,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La metformina probablemente reduce el riesgo de IAM en adultos con DM2.
ACV seguimiento: rango 12 meses a 10,7 años Nº de participantes: 10.412 (4 ECA) ²	RR 0,76 (0,51 a 1,14)	2,0%	1,5% (1 a 2,3)	0,5% menos (1 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La metformina probablemente reduce el riesgo de ACV en adultos con DM2.
Complicaciones microvasculares seguimiento: media 10,7 años Nº de participantes: 753 (1 ECA) ¹	RR 0,71 (0,43 a 1,19)	9,2%	6,6% (4 a 11)	2,7% menos (5,3 menos a 1,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La metformina probablemente reduce el riesgo de complicaciones microvasculares en adultos con DM2.
Efectos adversos gastrointestinales seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2155 (1 ECA) ³	RR 1,75 (1,48 a 2,06)	16,0%	28,1% (23,7 a 33)	12,0% más (7,7 más a 17 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Metformina aumenta el riesgo de efectos adversos gastrointestinales leves. ^c

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC95%). **HR:** Razón de riesgos instantáneos, **RR:** Razón de riesgo; **DM:** Diferencia de medias.

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

a. El IC95% incluye el no efecto, incluyendo la posibilidad de daño y beneficio.

b. Inconsistencia: existe heterogeneidad con un I2 de 59%.

c. Los mismos son gastrointestinales, leves y ocurren en fases tempranas del tratamiento, sin diferencia luego de 6 años.

Referencias

1. Group UKPDS. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*; 1998.
2. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel J-P et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Plos Med*; 2012.
3. The 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.

SoF 12. Sulfonilureas comparado con otros antidiabéticos para DM2

Población: adultos con DM2

Intervención: sulfonilureas

Comparación: otros antidiabéticos o placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin sulfonilureas	Con sulfonilureas	Diferencia		
Mortalidad seguimiento: media 1,4 años Nº de participantes: 35.610 (82 ECA) ¹	HR 1,26 (1,10 a 1,44)	2,9% *	3,7% (3,2 a 4,2)	0,8% más (0,3 más a 1,3 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Existe incertidumbre acerca del efecto de las sulfonilureas comparado con otros antidiabéticos respecto de la mortalidad
Mortalidad CV seguimiento: media 1,4 años Nº de participantes: 35.610 (82 ECA) ¹	HR 1,46 (1,21 a 1,77)	1,4% *	2,0% (1,7 a 2,4)	0,6% más (0,3 más a 1 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Existe incertidumbre acerca del efecto de las sulfonilureas comparados con otros antidiabéticos respecto de la mortalidad CV
Infarto agudo de miocardio (IAM) seguimiento: media 1,1 años Nº de participantes: 47.102 (1 estudio observacional) ²	HR 1,26 (1,01 a 1,56)	0,6%*	0,8% (0,6 a 1)	0,2% más (0 menos a 0,3 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^e	Existe incertidumbre acerca del efecto de las sulfonilureas respecto del riesgo de IAM comparado con metformina
HbA1c seguimiento: media 18 semanas Nº de participantes: 1.944 (9 ECA) ³	-	*	-	median 1,51% menor (1,78 menor a 1,25 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d	El tratamiento con sulfonilureas muy probablemente reduzca la HbA1c comparado con placebo
Hipoglucemia severa seguimiento: media 1,4 años Nº de participantes: 28.024 (1 estudio observacional) ⁴	HR 4,52 (2,76 a 7,45)	0,1% *	0,6% (0,4 a 1,1)	0,5% más (0,3 más a 0,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	El tratamiento con sulfonilureas muy probablemente se asocie a un mayor riesgo de hipoglucemias severas comparado con metformina

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo (No estaba claro el enmascaramiento de la aleatorización en la mayoría, no se describía el método de randomización y se incluyeron varios estudios abiertos)

b. Los intervalos de confianza de los estudios primarios presentaron importante heterogeneidad

c. El 50% de los estudios incluyeron pacientes con sulfonilureas no recomendadas por esta guía (glibenclámda, clorpropamida, tolbutamida)

d. Riesgo de sesgo (No se reportó en la mayoría de los estudios el método de randomización, hubo pérdida de seguimiento de un 20% de los pacientes)

e. Riesgo de sesgo por el tipo de diseño del estudio cohorte retrospectiva.

*. Para mortalidad y mortalidad CV los comparadores fueron metformina, iDPP4, iSGLT2, aGLP1, TZD, insulina y placebo. Para IAM e hipoglucemia severa el comparador fue metformina.

Para HbA1c el comparador fue placebo.

Referencias

1. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie C, Das R, Donnelly R, Khunti K, Langerman H, Leigh P, Silman G, Thorlund K, Toor K, Vora J, Mills EJ. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulfonylureas compared to other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab*; 2017.

2. Antonios Douros, Sophie Dell'Aniello, Oriana Hoi Yun Yu, Kristian B Filion, Laurent Azoulay, Samy Suissa. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ*; 2018.

3. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TWC. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*; 2013.

4. Oriana Yu, Laurent Azoulay, Hui Yin, Kristian B. Filion, Samy Suissa. Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia. *The American Journal of Medicine*; 2018.

SoF 13. Glibenclamida comparado con glimepirida para adultos con DM2

Población: adultos con DM2

Intervención: glibenclamida

Comparación: glimepirida

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		glimepirida	glibenclamida	Diferencia		
Hipoglucemias severas seguimiento: media 12 meses Nº de participantes: 1.044 (1 ECA) ¹	RR 3,02 (0,32 a 28,97)	0,2%	0,6% (0,1 a 5,5)	0,4% más (0,1 menos a 5,3 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Glibenclamida podría estar asociada a un mayor riesgo de hipoglucemias severas comparada con glimepirida. ^c
Hipoglucemias seguimiento: media 12 meses Nº de participantes: 1.044 (1 ECA) ¹	RR 1,24 (0,90 a 1,71)	13,5%	16,7% (12,1 a 23)	3,2% más (1,3 menos a 9,6 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Glibenclamida podría estar asociada a mayor riesgo de hipoglucemias comparada con glimepirida. ^d

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC95%). **RR:** Razón de riesgo.

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo (Elevada pérdida de seguimiento).

b. Imprecisión: muy pocos eventos en cada rama, intervalos de confianza que cruzan la línea de no efecto.

c. Hipoglucemias severas definidas como aquel episodio que requiere asistencia de terceros.

d. Hipoglucemias definidas como síntomas reportados por el paciente, glucemia en ayunas menor a 70 o glucemia al azar menor a 50.

Referencias

1. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schüler E, Roßkamp R. Long-Term Treatment of Type 2 Diabetic Patients with the New Oral Antidiabetic Agent Glimepiride (Amaryl®): A Double-Blind Comparison with Glibenclamide. *Horm Metab Res*; 1996.

SoF 14. IDDP4 comparado con control activo o placebo en adultos con DM2

Población: adultos con diabetes tipo 2
Intervención: iDDP4
Comparación: control activo o placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Comparación	iDDP4	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: rango 3 a 36 meses Nº de participantes: 54.664 (36 ECA) ^{1b}	RR 1,03 (0,95 a 1,12)	4,5%	4,7% (4,3 a 5,1)	0,1% más (0,2 menos a 0,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	iDDP4 muy probablemente no modifiquen la mortalidad por todas las causas en adultos con DM2.
Muerte CV, IAM o ACV no fatal (ECVM) seguimiento: rango 1,5 a 3,8 años Nº de participantes: 36.543 (3 ECA) ^{2c}	OR 0,99 (0,92 a 1,07)	8,4%	8,3% (7,8 a 8,9)	0,1% menos (0,6 menos a 0,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	iDDP4 muy probablemente no disminuyan los ECVM en adultos con DM2.
Insuficiencia cardiaca (ICC) seguimiento: mediana 3 años Nº de participantes: 52.865 (52 ECA) ^{3d}	RR 0,97 (0,83 a 1,13)	1,3%	1,3% (1,1 a 1,5)	0,0% menos (0,2 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	iDDP4 (excluyendo Saxagliptina y Alogliptina) muy probablemente no se asocie a ICC en adultos con DM2.
Insuficiencia cardiaca (ICC) seguimiento: mediana 3 años Nº de participantes: 74.737 (54 ECA) ^{3d}	RR 1,10 (0,99 a 1,22)	1,8%	2,0% (1,8 a 2,2)	0,2% más (0 menos a 0,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	iDDP4 (incluyendo Saxagliptina y Alogliptina) muy probablemente aumente los eventos de ICC en adultos con DM2.
Hospitalización por ICC seguimiento: rango 1 a 2 años Nº de participantes: 37.028 (5 ECA) ^{4e}	OR 1,13 (1,00 a 1,26)	3,0%	3,4% (3 a 3,7)	0,4% más (0 menos a 0,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	iDDP4 muy probablemente aumente la hospitalización por ICC en adultos DM2.
hipoglucemias severas seguimiento: mediana 3 años Nº de participantes: 2.888 (10 ECA) ^{5f}	RR 0,89 (0,63 a 1,27)	4,2%	3,7% (2,6 a 5,3)	0,5% menos (1,5 menos a 1,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	iDDP4 muy probablemente no aumente las hipoglucemias severas en adultos con DM2.

Explicaciones

- a. El intervalo de confianza incluye el no efecto y sería similar el beneficio y el daño
b. Los estudios primarios incluyen pacientes que eran tratados con dos o más antidiabéticos antes de la aleatorización.
c. Del total de los ECA de la RS-MA: 119 usaron iDDP-4, 68 aGLP-1 y 4 ambos fármacos; 130 compararon incretinas contra placebo, 69 contra comparador activo, 16 contra ambos placebo y comparador activo; 71 usaron incretinas como monoterapia, 121 como adicional o tratamiento combinado y nueve administraron ambas opciones de tratamiento.
d. Realizaron análisis basados en diferentes tipos de comparadores, incluidos los comparadores activos (incluyeron metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas) y el placebo. e. Nueve ensayos utilizaron inhibidores de DPP-4 como monoterapia, 27 como terapia complementaria o combinada, y dos como monoterapia y terapia combinada.
f. Para los estudios con comparadores activos se incluyeron metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas e insulinas.

Referencias

- Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, Buisson M, Archambault P, Pouchain D, Vaillant-Roussel H, Gueyffier F, Faillie JL, Perault-Pochat MC, Cornu C, Boussageon R. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metabolism*; 2017.
- Jiali Liu, Ling Li, Ke Deng, Chang Xu, Jason W Busse, Per Olav Vandvik, Sheyu Li, Gordon H Guyatt, Xin Sun. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 2017.
- J. Kongwatharapong, P. Dilokthornsakul, S. Nathisuwan, A. Phrommintikul, N. Chaiyakunapruk. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Cardiology*; 2016.
- Ling Li, Sheyu Li, Ke Deng, Jiali Liu, Per Olav Vandvik, Pujing Zhao, Longhao Zhang, Jiantong Shen, Malgorzata M Bala, Zahra N Sohani, Evelyn Wong, Jason W Busse, Shanil Ebrahim, German Malaga, Lorena P Rios, Yingqiang Wang, Qunfei Chen, Gordon H Guyatt, Xin Sun. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*; 2016.
- L. Cai, Y. Cai, Z. J. Lu, Y. Zhang, P. Liu. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*; 2011.

SoF 15. Pioglitazona comparado con control activo o placebo para adultos con DM2

Población: adultos con DM2
Intervención: pioglitazona
Comparación: control activo o placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Comparación	Pioglitazona	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: rango 1 a 4,8 años Nº de participantes: 11.319 (7 ECA) ^{1d}	RR 0,93 (0,80 a 1,09)	5,2%	4,8% (4,1 a 5,6)	0,4% menos (1 menos a 0,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Pioglitazona muy probablemente no disminuya la mortalidad por todas las causas
Mortalidad CV, IAM no fatal y ACV no fatal (ECVM) seguimiento: rango 1,5 a 4 años Nº de participantes: 7.307 (5 ECA) ^{1d}	RR 0,83 (0,72 a 0,97)	9,1%	7,6% (6,6 a 8,9)	1,6% menos (2,6 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Pioglitazona muy probablemente reduce los ECVM en adultos con DM2
Infarto agudo de miocardio (IAM) seguimiento: rango 1 a 2,9 años Nº de participantes: 6.841 (5 ECA) ^{1d}	RR 0,80 (0,62 a 1,03)	3,7%	2,9% (2,3 a 3,8)	0,7% menos (1,4 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Pioglitazona muy probablemente reduce el IAM
Accidente cerebro vascular (ACV) seguimiento: rango 1,5 a 2,9 años Nº de participantes: 6.840 (5 ECA) ^{1d}	RR 0,78 (0,60 a 1,02)	3,7%	2,9% (2,2 a 3,7)	0,8% menos (1,5 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Pioglitazona muy probablemente reduce los ACV
Insuficiencia cardiaca (ICC) seguimiento: rango 1,5 a 4,5 años Nº de participantes: 10.717 (5 ECA) ^{1d}	RR 1,32 (1,14 a 1,54)	5,1%	6,8% (5,8 a 7,9)	1,6% más (0,7 más a 2,8 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Pioglitazona aumenta el riesgo de ICC
Fractura ósea seguimiento: rango 1 a 4,8 años Nº de participantes: 5.608 (4 ECA) ^{1d}	RR 1,52 (1,17 a 1,99)	3,1%	4,7% (3,6 a 6,2)	1,6% más (0,5 más a 3,1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Pioglitazona aumenta las fracturas óseas
Cáncer de vejiga seguimiento: rango 2,9 a 4,8 años Nº de participantes: 9.114 (2 ECA) ²	OR 1,84 (0,99 a 3,42)	0,3%	0,6% (0,3 a 1)	0,3% más (0 menos a 0,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Pioglitazona muy probablemente aumente la incidencia de cáncer de vejiga

Explicaciones

- a. El IC95% comprende posibles beneficios como daños
b. Dos estudios no fueron ciegos al tratamiento
c. PROACTIVE incluyó población DM2 con evidencia de enfermedad macrovascular, IRIS incluyó pacientes con intolerancia a la glucosa y antecedente reciente de ACV.
d. Los estudios incluidos, presentan una gran variedad de esquemas de tratamiento, como monoterapia, dos y tres combinaciones.

Referencias

- Liao H. W., Saver J. L., Wu Y. L., Chen T. H., Lee, M. & Ovbiagele, B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*; 2017.
- Huilin Tang, Weilong Shi, Shuangshuang Fu, Tiansheng Wang, Suodi Zhai, Yiqing Song and Jiali Han. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*; 2018.

SoF 16. Empagliflozina comparado con control activo o placebo en adultos con DM2 y enfermedad Cardiovascular (ECV) establecida

Población: adultos con DM2 y ECV establecida

Intervención: empagliflozina

Comparación: comparador activo o placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Comparación	Empagliflozina	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: rango 1,3 a 188 semanas Nº de participantes: 10.729 (82 ECA) ¹	RR 0,68 (0,57 a 0,81)	5,5%	3,7% (3,1 a 4,5)	1,8% menos (2,4 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Empagliflozina reduce la mortalidad por todas las causas en adultos con DM2 y ECV establecida
Mortalidad CV, IAM no fatal o ACV no fatal (ECVM) seguimiento: rango 1,3 a 188 semanas Nº de participantes: 7.020 (82 ECA) ¹	RR 0,87 (0,75 a 0,99)	12,1%	10,5% (9,1 a 12)	1,6% menos (3 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Empagliflozina reduce los ECVM en adultos con DM2 y ECV establecida
Eventos renales (disminución filtración glomerular o diálisis o muerte renal) seguimiento: mediana 3,1 años Nº de participantes: 6.968(1 ECA) ^{1,2c}	RR 0,57 (0,42 a 0,78)	3,1%	1,7% (1,3 a 2,4)	1,3% menos (1,8 menos a 0,7 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Empagliflozina muy probablemente reduzca los eventos renales en adultos con DM2 y ECV establecida
Amputación seguimiento: mediana 3,1 años Nº de participantes: 7.020 (1 ECA) ^{2c}	RR 1,02 (0,72 a 1,45)	1,8%	1,9% (1,3 a 2,7)	0,0% menos (0,5 menos a 0,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Empagliflozina no se asocia a amputaciones en adultos con DM2 y ECV establecida
Fractura ósea seguimiento: mediana 3,1 años Nº de participantes: 7.020 (1 ECA) ^{2c}	RR 0,86 (0,69 a 1,08)	3,9%	3,4% (2,7 a 4,2)	0,5% menos (1,2 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Empagliflozina muy probablemente no se asocia a fracturas óseas en adultos con DM2
Insuficiencia cardíaca (ICC) seguimiento: mediana 3,1 años Nº de participantes: 7.020 (1 ECA) ^{2c}	RR 0,66 (0,51 a 0,86)	4,1%	2,7% (2,1 a 3,5)	1,4% menos (2 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Empagliflozina disminuye los eventos de ICC en adultos con DM2 y ECV establecida
Infecciones genitales seguimiento: mediana 3,1 años Nº de participantes: 7.020 (1 ECA) ^{2c}	RR 3,04 (2,45 a 3,76)	1,8%	5,5% (4,4 a 6,8)	3,7% más (2,6 más a 5 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Empagliflozina aumenta las infecciones genitales en adultos con DM2 y ECV establecida

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC95%). RR: Razón de riesgo.

Explicaciones

a. Comprende desenlaces renales combinados

b. El intervalo de confianza comprende tanto posibles beneficios como daños

c. La mitad de la población en estudio tenía una combinación de 2 drogas y un cuarto estaba tratada con monoterapia.

Referencias

1. Rådholm K, Wu JH, Wong MG, Foote C, Fulcher G, Mahaffey KW, Perkovic V, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review. Diabetes Res Clin Pract. 2018.

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, Investigators, EMPA-REG, OUTCOME. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med; 2015.

SoF 17. Canagliflozina comparado con control activo o placebo en adultos con DM2 y ECV establecida

Población: adultos con DM2 y ECV establecida

Intervención: canagliflozina

Comparación: comparador activo o placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Comparación	Canagliflozina	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: rango 1,3 semanas a 3,6 años Nº de participantes: 10.142 (82 ECA) ¹	RR 0,87 (0,74 a 1,01)	6,5%	5,6% (4,8 a 6,5)	0,8% menos (1,7 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Canagliflozina muy probablemente reduce la mortalidad en adultos con DM2 y ECV establecida
Mortalidad CV, IAM o ACV no fatal (ECVM) seguimiento: rango 1,3 a 188 semanas Nº de participantes: 15.538 (82 ECA) ¹	RR 0,85 (0,75 a 0,97)	7,1%	6,0% (5,3 a 6,9)	1,1% menos (1,8 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Canagliflozina reduce los ECVM en adultos con DM2 y ECV establecida
Eventos renales (disminución de filtración glomerular, diálisis o muerte renal) seguimiento: mediana 2,4 años Nº de participantes: 10.142 (1 ECA) ²	RR 0,60 (0,47 a 0,77)	0,9%	0,5% (0,4 a 0,7)	0,4% menos (0,5 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Canagliflozina muy probablemente reduzca los eventos renales en adultos con DM2 y ECV establecida
Amputación seguimiento: mediana 2,4 años Nº de participantes: 10.142 (1 ECA) ^{1,2}	RR 1,97 (1,41 a 2,75)	0,3%	0,7% (0,5 a 0,9)	0,3% más (0,1 más a 0,6 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Canagliflozina aumenta los eventos de amputación en adultos con DM2 y ECV establecida
Fractura ósea seguimiento: mediana 2,4 años Nº de participante: 10.142 (1 ECA) ^{1,2}	RR 1,26 (1,04 a 1,52)	1,2%	1,5% (1,2 a 1,8)	0,3% más (0 menos a 0,6 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Canagliflozina aumenta las fracturas óseas en adultos con DM2 y ECV establecida
Insuficiencia cardiaca (ICC) seguimiento: mediana 2,4 años Nº de participantes: 10.142 (1 ECA) ²	RR 0,67 (0,52 a 0,87)	2,8%	1,8% (1,4 a 2,4)	0,9% menos (1,3 menos a 0,4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Canagliflozina reduce los eventos de ICC en adultos con DM2 y ECV establecida
Infecciones genitales seguimiento: mediana 2,4 años Nº de participantes: 10.142 (1 ECA) ^{1,2}	RR 3,38 (2,87 a 4,00)	1,7%	5,8% (4,9 a 6,8)	4,1% más (3,2 más a 5,1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Canagliflozina aumenta las de infecciones genitales en adultos con DM2 y ECV establecida

Explicaciones

a. El intervalo de confianza comprende posibles beneficios como daños

b. Evidencia indirecta, comprende desenlaces combinados

c. No especifican el esquema terapéutico, sino que reportan cantidad por fármaco inicialmente (metformina 77%, sulfonilureas 43%, iDPP4 12%, aGLP1 4%, insulina 50%)

Referencias

1. Rådholm K, Wu JH, Wong MG, Foote C, Fulcher G, Mahaffey KW, Perkovic V, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review. Diabetes Res Clin Pract; 2018.

2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, Group., CANVAS, Program, Collaborative. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine; 2017.

SoF 18a. Liraglutida comparado con placebo para adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida

Población: adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida

Intervención: liraglutida #

Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin liraglutida	Con liraglutida	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: media 3,8 años Nº de participantes: 9.340 (1 ECA) ¹	HR 0,85 (0,74 a 0,97)	9,6%	8,2% (7,2 a 9,3)	1,4% menos (2,4 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Liraglutida disminuye la mortalidad en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida
Mortalidad CV seguimiento: media 3,8 años Nº de participantes: 9.340 (1 ECA) ¹	HR 0,78 (0,66 a 0,93)	6,0%	4,7% (4 a 5,5)	1,3% menos (2 menos a 0,4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Liraglutida disminuye la mortalidad cardiovascular en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida
ECVM (muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal) seguimiento: media 3,8 años Nº de participantes: 9.340 (1 ECA) ¹	HR 0,87 (0,78 a 0,97)	14,9%	13,1% (11,8 a 14,4)	1,8% menos (3,1 menos a 0,4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Liraglutida disminuye ECVM en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida
IAM seguimiento: media 3,8 años Nº de participantes: 9.340 (1 ECA) ¹	HR 0,88 (0,75 a 1,03)	6,8%	6,0% (5,1 a 7)	0,8% menos (1,7 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Liraglutida probablemente reduce el riesgo de IAM en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida
ACV seguimiento: media 3,8 años Nº de participantes: 9.340 (1 ECA) ¹	HR 0,89 (0,72 a 1,11)	3,8%	3,4% (2,7 a 4,2)	0,4% menos (1 menos a 0,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Liraglutida probablemente no reduce el riesgo de ACV en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida
Retinopatía seguimiento: media 3,8 años Nº de participantes: 9.340 (1 ECA) ¹	HR 1,15 (0,87 a 1,52)	2,0%	2,3% (1,7 a 3)	0,3% más (0,3 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Liraglutida probablemente no aumente el riesgo de retinopatía en adultos con DM2
Nefropatía seguimiento: media 3,8 años Nº de participantes: 9.340 (1 ECA) ¹	HR 0,78 (0,67 a 0,92)	7,2%	5,7% (4,9 a 6,7)	1,5% menos (2,3 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Liraglutida reduce el riesgo de nefropatía en adultos con DM2

Explicaciones

a. El IC95% comprende la posibilidad de daño y de beneficio

El 75% recibía metformina y el 50% SU. Luego de dos semanas de run-in, fueron aleatorizados a recibir la dosis máxima tolerada de liraglutida (entre 0,6 y 1,8 mg) o placebo. Se podía adicionar otros antidiabéticos para alcanzar HbA1c menores a 7% en ambos grupos.

Referencias

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311–22.

SoF 18b. Dulaglutida comparado con placebo para personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida/FRCV

Población: personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida

Intervención: dulaglutida #

Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin dulaglutida	Con dulaglutida	Diferencia		
Mortalidad seguimiento: media 5,4 años Nº de participantes: 9.901 (1 ECA)	HR 0,90 (0,80 a 1,01)	12,0%	10,8% (9,7 a 12,1)	1,1% menos (2,3 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ ^a MODERADA	Dulaglutida probablemente reduce el riesgo de muerte en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida/FRCV
Mortalidad CV seguimiento: media 5,4 años Nº de participantes: 9.901 (1 ECA)	HR 0,91 (0,78 a 1,06)	7,0%	6,4% (5,5 a 7,4)	0,6% menos (1,5 menos a 0,4 más)	⊕⊕⊕○ ^a MODERADA	Dulaglutida probablemente reduce el riesgo de muerte CV en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida/FRCV
ECVM (muerte CV, IAM y ACV no fatal) seguimiento: media 5,4 años Nº de participantes: 9.901 (1 ECA)	HR 0,88 (0,79 a 0,99)	13,4%	11,9% (10,7 a 13,3)	1,5% menos (2,7 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dulaglutida reduce el riesgo de ECVM en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida/FRCV
IAM seguimiento: media 5,4 años Nº de participantes: 9.901 (1 ECA)	HR 0,96 (0,79 a 1,16)	4,3%	4,1% (3,4 a 4,9)	0,2% menos (0,9 menos a 0,7 más)	⊕⊕⊕○ ^a MODERADA	Dulaglutida probablemente no reduce el riesgo de IAM en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida/FRCV
ACV seguimiento: media 5,4 años Nº de participantes: 9.901 (1 ECA)	HR 0,76 (0,61 a 0,95)	3,5%	2,7% (2,2 a 3,4)	0,8% menos (1,4 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dulaglutida reduce el riesgo de ACV en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida/FRCV
Retinopatía seguimiento: media 5,4 años Nº de participantes: 9.901 (1 ECA)	HR 1,24 (0,92 a 1,68)	1,5%	1,9% (1,4 a 2,6)	0,4% más (0,1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ ^a MODERADA	Dulaglutida probablemente aumente ligeramente el riesgo de retinopatía en personas con DM2
Nefropatía seguimiento: media 5,4 años Nº de participantes: 9.901 (1 ECA)	HR 0,85 (0,77 a 0,93)	19,6%	16,9% (15,5 a 18,4)	2,7% menos (4,1 menos a 1,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dulaglutida reduce el riesgo de nefropatía en personas con DM2

Explicaciones

a. El IC95% comprende la posibilidad de daño y de beneficio

El 81,2% recibía metformina, el 46% SU, insulina el 23,9%, iDPP4 el 5,7%, TZD 1,8%.

Referencias

1. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121–30.

SoF 18c. Análogos GLP1 comparado con control activo o placebo para adultos con DM2

Población: adultos con DM2; **Intervención:** análogos GLP1; **Comparación:** control activo o placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin aGLP1	Con aGLP1	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: media 3 años Nº de participantes: 18.705 (3 ECA) ^{1*}	OR 0,89 (0,80 a 0,99)	7,8%	7,0% (6,3 a 7,7)	0,8% menos (1,5 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Los aGLP1 probablemente reduzcan la mortalidad por todas las causas en adultos con DM2 y ECV establecida.
Mortalidad CV seguimiento: media 2,8 años Nº de participantes: 33.457 (4 ECA) ^{2*}	HR 0,88 (0,81 a 0,95)	5,2%	4,6% (4,2 a 4,9)	0,6% menos (1 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los aGLP1 reducen la mortalidad CV en adultos con DM2 y ECV establecida.
Mortalidad CV, IAM no fatal y ACV no fatal (ECVM) seguimiento: media 2,8 años Nº de participantes: 33.457 (4 ECA) ²	HR 0,91 (0,85 a 0,96)	12,8%	11,7% (11 a 12,3)	1,1% menos (1,8 menos a 0,5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los aGLP1 probablemente reducen las ECVM en personas con DM2 y ECV establecida.
Nefropatía seguimiento: media 2,8 años Nº de participantes: 27.389 (3 ECA) ²	OR 0,80 (0,60 a 1,06)	5,5%	4,5% (3,4 a 5,8)	1,1% menos (2,1 menos a 0,3 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	Los aGLP1 podrían reducir el riesgo de nefropatía en personas con DM2.
Retinopatía seguimiento: media 0,8 años Nº de participantes: 39.078 (37 ECA) ³	OR 0,92 (0,74 a 1,16)	1,4%	1,3% (1 a 1,6)	0,1% menos (0,4 menos a 0,2 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d}	Los aGLP1 no disminuirían el riesgo de retinopatía en personas con DM2.
Insuficiencia cardiaca (ICC) seguimiento: media 1 años Nº de participantes: 11.758 (20 ECA) ⁴	OR 0,62 (0,30 a 1,22)	0,4%	0,3% (0,1 a 0,5)	0,2% menos (0,3 menos a 0,1 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,e}	Los aGLP1 no disminuirían el riesgo de ICC en personas con DM2 y ECV establecida.
Pancreatitis aguda seguimiento: media 3 años Nº de participantes: 18.700 (3 ECA) ⁵	OR 0,74 (0,47 a 1,17)	0,5%	0,3% (0,2 a 0,5)	0,1% menos (0,2 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Los aGLP1 probablemente no se asocia a pancreatitis aguda
Cambio en HbA1c Nº de participantes: 1.507 (10 ECA) ⁶	-	-	-	DME 0,96 DE menor (1,2 menor a 0,73 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Los aGLP1 probablemente reduzcan la HbA1c comparado con placebo.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo serio ya que la revisión sistemática incluyó incretinas (iDPP4 y aGLP1), y posteriormente realizó análisis de subgrupo y la diferencia encontrada entre GLP1 y DPP4 fue entre estudios y no interestudios. Además la magnitud del beneficio es pequeña con un IC95% cercano a la línea de no efecto. b. Inconsistencia: Existe heterogeneidad considerable, con I2 mayor al 70%. c. Imprecisión: El IC95% cruza la línea de no efecto incluyendo la posibilidad de daño y de beneficio. d. Riesgo de sesgo serio por un 30% de estudios que no reportan adecuadamente la secuencia de aleatorización, un 40% no reportan el enmascaramiento y casi un 50% de los estudios no fueron ciegos. e. Riesgo de sesgo: En el 60% de los ECA incluidos no se pudo valorar el riesgo de sesgo ya que no se pudo acceder a los datos completos de los estudios.

* Para mortalidad, mortalidad CV, ECVM, nefropatía, pancreatitis y HbA1c el comparador fue placebo, para retinopatía los comparadores fueron placebo, iDPP4, insulina, metformina y para ICC los comparadores fueron insulina, SU, placebo, TZD, metformina.

Referencias

- Liu J, Li L, Deng K, et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 2017.
- Zhang X, Shao F, Zhu L, et al. Cardiovascular and microvascular outcomes of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials with trial sequential analysis. *BMC Pharmacology and Toxicology*; 2018.
- Iaria Dicembrini, Besmir Nreu, Alessia Scatena. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*; 1997.
- Ling Li, Sheyu Li, Jiali Liu, et al.. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovascular Disorders*; 2016.
- Heidi Storgaard, Frederik Cold, Lise L. Gluud, et al.. Glucagon-Like Peptide-1 Agonists and Risk of Acute Pancreatitis in Patients with Type 2 Diabetes. doi: 10.1111/dom.12885; 2017.
- Qiang Du, Yan-Jun Wang, Sheng Yang, Yue-Yang Zhao, Ping Han. Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*; 2014.

SoF 19. Insulina glargina comparado con insulina NPH para pacientes DM2 con requerimiento de insulina

Población: adultos con DM2 y requerimiento de insulina

Intervención: insulina glargina

Comparación: insulina NPH

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Insulina NPH	Insulina glargina	Diferencia		
Mortalidad - no reportado	Ningún estudio fue diseñado ni tuvo el suficiente poder para determinar el efecto de la intervención sobre la mortalidad.			-		
Hipoglucemias severas seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 2.207 (4 ECA) ¹	OR 0,70 (0,40 a 1,23)	2,7%	1,9% (1,1 a 3,2)	0,8% menos (1,6 menos a 0,6 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El tratamiento con insulina glargina podría no reducir el riesgo de hipoglucemias severas comparado con insulina NPH.
Hipoglucemias nocturnas seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 1.458 (3 ECA) ¹	RR 0,66 (0,55 a 0,80)	37,8%	24,9% (20,8 a 30,2)	12,8% menos (17 menos a 7,6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El tratamiento con insulina glargina muy probablemente se asocia a un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas comparado con insulina NPH.
Hipoglucemias sintomáticas seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 1.458 (3 ECA) ¹	RR 0,84 (0,75 a 0,95)	62,8%	52,7% (47,1 a 59,6)	10,0% menos (15,7 menos a 3,1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El tratamiento con insulina glargina muy probablemente se asocia a un menor riesgo de hipoglucemias sintomáticas.
Cambio en HbA1c seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 1.568 (4 ECA) ¹	-		-	DM 0,05 % más (0,08 más a 0,17 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El tratamiento con insulina glargina podría ser similar que insulina NPH para el control glucémico.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC95%). **HR:** Razón de riesgos instantáneos, **RR:** Razón de riesgo; **DM:** Diferencia de medias.

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

a. Los estudios incluidos presentaban alto riesgo de sesgo debido a falta de ciegos, falta de enmascaramiento de la aleatorización y falta de reporte del método de randomización.

b. El intervalo de confianza del 95% incluye la posibilidad de beneficio y de daño.

Referencias

1. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2007.

SoF 20. Insulina detemir comparado con insulina NPH para adultos con DM2 y requerimiento de insulina

Población: adultos con DM2 y requerimiento de insulina

Intervención: insulina detemir

Comparación: insulina NPH

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Insulina NPH	Insulina detemir	Diferencia		
Mortalidad - no reportado	Ninguno de los estudios incluidos reporto datos respecto del efecto de la intervención sobre la mortalidad				-	
Hipoglucemias severas seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 980 (2 ECA) ¹	OR 0,50 (0,18 a 1,38)	2,2%	1,1% (0,4 a 3,1)	1,1% menos (1,8 menos a 0,8 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El tratamiento con insulina detemir podría no reducir el riesgo de hipoglucemias severas comparado con insulina NPH.
Hipoglucemia nocturna seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 980 (2 ECA) ¹	RR 0,63 (0,52 a 0,76)	39,3%	24,8% (20,4 a 29,9)	14,5% menos (18,9 menos a 9,4 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El tratamiento con insulina detemir probablemente este asociado a un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas comparado con insulina NPH.
Hipoglucemia sintomática seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 980 (2 ECA) ¹	RR 0,82 (0,74 a 0,90)	71,1%	58,3% (52,6 a 64)	12,8% menos (18,5 menos a 7,1 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	El tratamiento con insulina detemir podría estar relacionado con un menor riesgo de hipoglucemias sintomáticas comparado con insulina NPH.
Cambio en HbA1c seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 967 (2 ECA) ¹	-			DM 0,12 mg% menos (0,01 menos a 0,23 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El tratamiento con insulina detemir probablemente no sea menos eficaz respecto del control glucémico que el tratamiento con insulina NPH.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC95%). **RR:** Razón de riesgo; **DM:** Diferencia de medias.

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo (estudios incluidos con falta de ciegos, falta de enmascaramiento de la aleatorización y falta de reporte del método de randomización).

b. El intervalo de confianza del 95% incluye la posibilidad de beneficio y de daño.

c. Los estudios incluidos midieron episodios de hipoglucemia global en lugar de hipoglucemias sintomáticas.

Referencias

1. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2007.

SoF 21. Tres fármacos antidiabéticos comparado con dos fármacos antidiabéticos para DM2

Población: adultos con DM2

Intervención: tres fármacos antidiabéticos

Comparación: dos fármacos antidiabéticos

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Dos fármacos antidiabéticos ^	Tres fármacos antidiabéticos	Diferencia		
Cambio en HbA1c seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 346 (1 ECA)*	-	HbA1c 8,1	-	DM 1,01 menor (1,54 menor a 0,47 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Tres fármacos (metformina+sulfonilurea+insulina glargina) reduce la HbA1c comparada con dos fármacos (metformina+sulfonilureas).
Cambio en HbA1c seguimiento: media 6 meses (4 ECA) #	-	HbA1c 8,4	-	DM 0,71 menor (0,79 menor a 0,63 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Tres fármacos (metformina+sulfonilurea+iDPP4) reduce la HbA1c comparada con dos fármacos (metformina+sulfonilureas)
hipoglucemias seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 4458 (10 ECA) ²	Los eventos de hipoglucemia fueron más frecuentes con todas las combinaciones de tres fármacos antidiabéticos (metformina +sulfonilureas+TZD; metformina+sulfonilurea+aGLP1; metformina+sulfonilureas+iDPP4; metformina+sulfonilureas+insulina) que con doble terapia (metformina+SU)			⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Tres fármacos muy probablemente aumente el riesgo de hipoglucemias comparadas con la doble terapia con metformina+sulfonilureas.	

Explicaciones

a. La mayoría de los ECA incluidos presentaban MODERADA y alto riesgo de sesgo

^Metformina+sulfonilureas

*triple terapia con metformina, sulfonilureas e insulina glargina.

#triple terapia con metformina, sulfonilureas e iDPP4

Referencias

1. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al.. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetología; 2009.
2. Downes MJ, Bettington EK, Turkstra E. Triple therapy in type 2 diabetes; a systematic review and network meta-analysis. Peer J; 2015.

SoF 22. Automonitoreo vs sin automonitoreo para pacientes con diabetes tipo 2

Población: pacientes con DM2
Intervención: automonitoreo (AMG)
Comparación: sin automonitoreo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin automonitoreo	Con automonitoreo	Diferencia		
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) seguimiento: mediana 6 meses Nº de participantes: 4.338 (19 ECA) ^{1,e}	-	-	-	DMP 0,34 menos (0,52 menos a 0,17 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El automonitoreo podría reducir la HbA1c a los 6 meses.
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) seguimiento: mediana 12 meses Nº de participantes: 2.427 (11 ECA) ^{1,e}	-	-	-	DMP 0,1 menor (0,28 menor a 0,08 más alto,)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Existe incertidumbre acerca del efecto del automonitoreo sobre la HbA1c a los 12 meses
Detección de hipoglucemias seguimiento: media 12 meses Nº de participantes: 2492 (6 ECA) ²	RR 1,62 (1,19 a 2,22)	7,7%	12,5% (9,2 a 17,2)	4,8% más (1,9 más a 9,4 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	El automonitoreo en DM2 podría incrementar la detección de hipoglucemias
Detección de hipoglucemias en tratamiento con sulfonilureas seguimiento: 6 meses Nº de participantes: 610 (1 ECA) ³	En el grupo con AMG presentaron 27/51 hipoglucemias sintomáticas/total de episodios, y en el grupo SIN AMG 64/66 hipoglucemias sintomáticas/total de episodios				⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	El automonitoreo muy probablemente contribuye a disminuir las hipoglucemias sintomáticas en quienes usan sulfonilureas

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC95%). **RR:** Razón de riesgo; **DMP:** Diferencia de medias ponderada.

Explicaciones

- Se detecta heterogeneidad.
- Riesgo de sesgo (falta de ciego).
- El IC95% comprende la posibilidad de beneficio, de ningún efecto o de daño.
- Se incluyeron estudios con riesgo de sesgo.
- El uso de metformina varió de 18,4 a 76,7% en el grupo de intervención y de 12 a 80,9% en el grupo control, Las sulfonilureas se usaron en 23-69,9% en el grupo de intervención y 14-71,7% en el grupo control. Se utilizaron otras clases de agentes antidiabéticos del 9 al 10,9% en el grupo de intervención y del 7 al 30% en el grupo control.

Referencias

- Rafael Vaz Machry, Dimitris Varvaki Rados, Guilherme Ribeiro de Gregório, Ticiano Costa Rodrigues. Self-monitoring blood glucose improves glycemic control in type 2 diabetes without intensive treatment: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice; 2018.
- Type 2 diabetes in adults: management | Guidance and guidelines | NICE.
- A. H. Barnett, A. J. Krentz, K. Strojek, J. Sieradzki, F. Azizi, M. Embong, S. Imamoglu, J. Perusicova, V. Uliciansky and G. Winkler. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). Diabetes, Obesity and Metabolism; 2008.

SoF 23. Automonitoreo vs sin automonitoreo para pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina

Población: pacientes con DM2 tratados con insulina

Intervención: automonitoreo (AMG)

Comparación: sin automonitoreo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin automonitoreo	Con automonitoreo	Diferencia		
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) seguimiento: mediana 12 meses Nº de participantes:300 (1 ECA) ¹	-	-	-	DM 0 % (0,2 menor a 0,2 más alto)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El automonitoreo en personas tratadas con insulina, produciría poca o ninguna diferencia en HbA1c a 6 meses
Detección de hipoglucemias seguimiento: media 3 meses Nº de participantes:118 ²	RR 0,48 (0,03 a 6,86)	-	-		⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	El automonitoreo en DM2 en personas tratadas con insulina podría incrementar la detección de hipoglucemias

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC95%). RR: Razón de riesgo; DM: Diferencia de medias.

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo (el estudio no es ciego).

b. El IC95% comprende la posibilidad de ningún efecto.

Referencias

1. Michael A. Nauck, Burkhard Haastert, Christoph Trautner, Ulrich A. Müller, Matthias A. Nauck, Lutz Heinemann. A randomised, controlled trial of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes receiving conventional insulin treatment. Diabetologia; 2014.
2. Hasan Aydın, Oğuzhan Deyneli, Dilek Yavuz, Özlem Tarçın, Sema Akalın. Does The Frequency Of The Self-monitoring Of Blood Glucose Influence Glycemic Control In Type 2 Diabetic Patients? . Marmara Medical Journal; 2005.

Anexo 9

Traspaso de la Evidencia a las Recomendaciones (EtD)

Traspaso de la Evidencia a las Recomendaciones (EtD)

Cada recomendación es un consenso basado en los juicios de los miembros del panel acerca de la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los riesgos, las preferencias y valores de los pacientes y los costos de la intervención. Entonces, cada recomendación final es un consenso basado en los juicios de los miembros del panel, informados por la evidencia presentada por el EE en el marco y su experticia y experiencia.

Este anexo presenta los juicios que enmarcan el traspaso de la evidencia a la recomendación (marcos GRADE EtD-*Evidence to decision*) y detalla los aportes del panel y los argumentos presentados en caso de desacuerdo. Excepto en una R propuesta como condicional que resultó excluida se alcanzó alto nivel de acuerdo para los cuatro criterios en todas las recomendaciones con una sola iteración.

No sólo la calidad de la evidencia incide en la fuerza de una recomendación. Entonces, las recomendaciones FUERTES son aquellas que cumplen con las siguientes condiciones:

CRITERIO 1 (C1): *La recomendación se basa en evidencia de calidad.*

CRITERIO 2 (C2): *La aplicación de la recomendación conllevará un balance positivo entre los beneficios y los riesgos para los pacientes.*

CRITERIO 3 (C3): *La recomendación será aceptable para los pacientes a quienes se aplicará.*

CRITERIO 4 (C4): *El beneficio neto esperado de aplicar esta recomendación justifica la utilización de los recursos que conlleva.*

El C1 de cada recomendación fue valorado por el equipo elaborador (EE). Entre agosto de 2018 y julio de 2019, el panel valoró por vía virtual el C2 y la evaluación del C1 realizada por el EE, ambos en forma ciega a la respuesta de sus pares. Durante ese periodo, se incorporaron las sugerencias del panel tendientes a mejorar la claridad y comprensión de las R y de la información complementaria del comentario. Aquellas sugerencias que representaban propuestas de cambio del curso de acción, sólo fueron aceptadas si se aportaba evidencia respaldatoria que lo sustentara (evidencia de calidad igual o mayor a la aportada por el EE: RS/MA, ECA u observacionales para pronós-

tico). También el panel podía aportar evidencia que consideraran omitida y mostraran con mayor claridad el beneficio neto de la intervención recomendada. El consenso formal culminó en la reunión plenaria el 8 de agosto de 2019, durante la cual el panel valoró los criterios 3 y 4 mediante la técnica de Grupo Nominal.



Recomendaciones de rastreo y diagnóstico: R1 a R4

Se alcanzó consenso en todas las recomendaciones. La siguiente tabla muestra el porcentaje de acuerdo:

Recomendación	Criterio 1 (%)	Criterio 2 (%)	Criterio 3 (%)	Criterio 4 (%)
1	100	93,1	100	96,3
2	100	93,1	100	100
3	96,6	100	96,3	100
4	93,1	86,2	88,9	88,9

Para la R1, que sugiere realizar GPA para la detección de DM2 a partir de los 45 años y en menores de 45 años que presenten al menos 1 FR, un participante propone agregar FR no clásicos (Síndrome de Apneas Hipopneas Obstructivas del Sueño -SAHOS-, antecedentes de hiperglucemia de estrés, hipertrigliceridemia no filiada, NASH) sin adjuntar evidencia. Respuesta: Si bien dichos FR probablemente se asocian a insulinoresistencia, se solapan con los factores de riesgo ya contemplados (obesidad, dislipemia, etc.). El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que si bien el rastreo no reduce la mortalidad, el beneficio de adelantar el diagnóstico supera a los riesgos. Consideró que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y que su costo es aceptable. Acordó con el punto de corte de edad de 45 años propuesto, teniendo en cuenta el incremento de la prevalencia de DM2 según edad, el aumento marcado de la prevalencia de obesidad entre la tercera y cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo que avizora un aumento de prevalencia de DM2 en poblaciones más jóvenes en los próximos años y la proporción de personas que presentan complicaciones de la enfermedad al momento del diagnóstico. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

En la R2, que sugiere no utilizar la HbA1c como prueba inicial para la detección de DM2, el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que la HbA1c no aporta beneficio como test de rastreo comparado con glucemia plasmática, la cual presenta sensibilidad similar. A su vez la glucemia plasmática es más reconocible por los pacientes, está amplia-

mente disponible y es de bajo costo. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional en contra.

Respecto a la R3 se modificó la R preliminar para agregar opciones de confirmación de DM2 en la recomendación propuestas por el panel. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los beneficios de la confirmación diagnóstica superan a los riesgos. La GPA sería preferida ante glucemia igual o mayor a 126 y la PTOG75 ante GAA o glucemias discordantes. Acordó, que la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención y que los costos son aceptables. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

En la R4 que sugiere realizar HbA1c ante limitaciones para la PTOG75 para confirmación diagnóstica, se ajustó la redacción para remarcar que el método de HbA1c sea estandarizado y que existe una baja disponibilidad del método a nivel nacional. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que la disponibilidad de la HbA1c estandarizada es baja, presenta mayor costo y su utilidad para el diagnóstico es limitada en la mayoría de los casos. Sin embargo ante limitaciones prácticas o clínicas de realizar PTOG75, la HbA1c podría ser una alternativa para la confirmación diagnóstica y algunos pacientes podrían preferirla dado que la PTOG75 puede resultar algo engorrosa. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.



Recomendaciones de prevención de la DM2: R5 a R6

Se alcanzó consenso en tres de las cuatro R. La siguiente tabla muestra el porcentaje de acuerdo:

Recomendación	Criterio 1 (%)	Criterio 2 (%)	Criterio 3 (%)	Criterio 4 (%)
5	96,6	96,6	88,9	100
6	96,6	96,6	85,2	92,6
ex 7	76,6	66,6	40,7	37

En la R5, el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que las intervenciones intensivas que combinan alimentación saludable y actividad física son la estrategia más efectiva para prevenir el desarrollo de diabetes en quienes presentan GAA y/o TGA. Priorizó los amplios beneficios por sobre los costos y consideró que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención. Además la DNAI-ENT promueve esta intervención a través de incentivos económicos del Proyecto Proteger. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

En la R6, se agrega en el comentario: "aquellas personas con TGA menores de 60 años o con IMC >35 kg/m² podrán tener un mayor beneficio", por sugerencia de un integrante del panel, acorde al ECA DPP. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que en esta subpoblación de personas, el beneficio de prevenir el desarrollo de DM2 supera los costos y los efectos adversos de la metformina que son frecuentes pero leves. También consideró que es posible que hubiera variabilidad en valores y preferencias de las personas, otorgando algunas más valor a los beneficios y otras a los riesgos de la intervención. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Respecto a la R sobre orlistat (ex R7), durante la reunión de consenso el panel consideró que si bien coincidía con el juicio sobre la evidencia realizado por el EE, la misma era escasa y en los últimos años no se había instrumentado adecuadamente en la práctica y que el balance es mejor alcanzado por el estilo de vida saludable o eventualmente por la metformina, que los pacientes presentan altas tasas de abandono por los efectos adversos gastrointestinales del orlistat, que no les permite usar la dosis adecuada, y que agrega un costo. Por ello, el panel, durante la instancia de valorar la apropiabilidad de las recomendaciones condicionales (Ver anexo 4) acordó que esta R no sea incluida en la presente GPC.



Recomendaciones de educación diabetológica (EDAM): R7 y R8

Se alcanzó consenso en las dos R. La siguiente tabla muestra el porcentaje de acuerdo:

Recomendación	Criterio 1 (%)	Criterio 2 (%)	Criterio 3 (%)	Criterio 4 (%)
7	100	100	100	100
8	100	100	96,3	100

En las R7 y R8 sobre EDAM, se agregó a la recomendación: "Considerar la participación de los cuidadores, cuando las condiciones de salud de la persona así lo requieran". Otras sugerencias del panel, se refirieron a la inclusión de la EDAM en el Nomenclador Nacional, lo cual si bien no es un objetivo de la GPC, desde el Programa se ha iniciado un expediente para incluirla en el Programa Médico Obligatorio (PMO). El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada, consideró que la EDAM es un pilar fundamental del tratamiento de la DM2, priorizó los beneficios por sobre los costos y acordó que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención. En línea con el juicio del panel, la evidencia recabada sobre preferencias muestra que los pacientes valoran positivamente recibir educación y apoyo al automanejo.

También evidencia que los pacientes con DM2 experimentan más la necesidad de un automanejo 'activo' en las primeras etapas luego del diagnóstico. En cuanto a la accesibilidad, la DNAI-ENT promueve esta intervención a través de incentivos económicos del Proyecto Proteger y el Programa Sumar. A su vez ofrece un curso virtual de acceso libre y gratuito dirigido al equipo de salud sobre educación para el automanejo de enfermedades crónicas. Sin embargo para el refuerzo (R8) los referentes provinciales aportaron información sobre la accesibilidad actual a la EDAM en el país y, si bien consideran que es una intervención muy relevante, requiere contar con personal capacitado y tiempo protegido para su aplicación, y en algunas provincias su desarrollo es incipiente. Por ello, se priorizaron las 10 horas de EDAM iniciales por sobre el refuerzo. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación 7 como fuerte a favor y la R8 como condicional a favor.



Recomendaciones de metas de control glucémico: R9 a R15

Se alcanzó consenso en todas las R. La siguiente tabla muestra el porcentaje de acuerdo:

Recomendación	Criterio 1 (%)	Criterio 2 (%)	Criterio 3 (%)	Criterio 4 (%)
9	100	100	96,3	100
10	96,4	100	88,9	92,6
11	100	96,4	96,3	92,6
12	100	100	96,3	92,6
13	100	100	100	96,3
14	96,4	96,4	96,3	96,3
15	100	96,4	92,6	100

En la R9 que recomienda como meta general de control glucémico una HbA1c de 7% para reducir complicaciones microvasculares y probablemente macrovasculares, se incorporaron sugerencias de redacción. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que esta meta general presenta un buen equilibrio entre los beneficios y los riesgos, los costos no representan un factor determinante y la mayoría de las personas informadas estarían de acuerdo con la meta propuesta. En línea con el juicio del panel, la evidencia recabada sobre preferencias de las personas con diabetes, muestra que el control glucémico y la reducción del riesgo de hipoglucemias son dos de los atributos del tratamiento más valorados por los pacientes (priorizando en general el primero sobre el segundo) y que la carga del tratamiento que implica esta meta para las personas con DM2 se balancea adecuadamente con los beneficios cuando son personas jóvenes, con

mayor expectativa de vida o el tratamiento es con metformina, pero no así cuando son adultos mayores o se utiliza insulina. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor. En la R10, que propone alcanzar metas de HbA1c cercanas a 6,5% en aquellas personas con DM2 sin comorbilidades, ni complicaciones, el panel realizó sugerencias de redacción que se incorporan. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que las complicaciones microvasculares requieren un período prolongado de tiempo para desarrollarse, por lo que las personas con menor tiempo de evolución de la DM2 (menos de 10 años), mayor expectativa de vida (más de 10 años), sin complicaciones microvasculares ni comorbilidades significativas, obtendrían mayores beneficios con un control más estricto de HbA1c (alrededor de 6,5%) siempre que no presenten riesgo aumentado de hipoglucemias. Además el panel consideró que los costos no representan un factor determinante y que la mayoría de las personas estarían de acuerdo. En línea con el juicio del panel, la evidencia recabada sobre preferencias de las personas con diabetes muestra que el control glucémico es uno de los atributos del tratamiento más valorado por los pacientes y que la carga del tratamiento que implica esta meta para las personas con DM2 se balancean adecuadamente con los beneficios en personas con mayor expectativa de vida. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

La R11, sugiere alentar a los pacientes con DM2 que tienen sus valores de HbA1c menores a su meta individualizada a mantenerse así. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y considera que el desarrollo de complicaciones microvasculares se relaciona con los valores de HbA1c por lo que en esta subpoblación de pacientes, alcanzar valores de HbA1c menores a su meta se asociaría a un balance positivo entre beneficios y riesgos. Acordó que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y los costos serían aceptables. En línea con el juicio del panel, la evidencia recabada sobre preferencias de las personas con diabetes muestra que el control glucémico es uno de los atributos del tratamiento más valorado por los pacientes. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

La R12 se refiere a aquellas personas en las cuales metas más estrictas no serían apropiadas. En base a sugerencias del panel, se detalló mejor la población. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que esta subpoblación de pacientes presenta mayor riesgo de efectos adversos del tratamiento (especialmente hipoglucemias) que de desarrollar complicaciones de la enfermedad, por lo que se beneficiarían con metas más flexibles de HbA1c, cercanas al 8%. La evidencia recabada sobre preferencias de los pacientes muestra que la carga del tratamiento que implican metas más exigentes, no se balancea adecuadamente con los beneficios cuando son personas de mayor edad o el tratamiento se complejiza. Acor-

dó que los costos no representan un factor determinante y la mayoría de las personas querrían recibir la intervención. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor. En la R13 que involucra a las personas en etapa terminal, hubo un elevado consenso entre el panel, por lo que la recomendación no se modificó. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que en esta subpoblación de pacientes los riesgos del uso de antidiabéticos supera a los beneficios y deberían utilizarse sólo para evitar la hiperglucemia sintomática, para alcanzar un mejor balance entre beneficios y riesgos. Acordó que la mayoría de las personas aceptarían esta recomendación. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

En la R14, sobre seguimiento con HbA1c, un integrante del panel sugirió incorporar que puede haber variación de valores de HbA1c entre distintos laboratorios de acuerdo al método utilizado, y fue incluido en el comentario. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que la determinación periódica de HbA1c presenta un adecuado balance entre beneficios y riesgos, costo aceptable y la mayoría de las personas la querría recibir. La evidencia recabada sobre preferencias de los pacientes muestra que favorecer el control glucémico es uno de los atributos más valorados del tratamiento. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

R15 que se refiere al uso de fructosamina o AMG para seguimiento cuando la HbA1c no fuera adecuada, el panel sugirió incluir ejemplos sobre cuales serían esas condiciones. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que si bien la fructosamina presenta un adecuado balance entre beneficios y riesgos, su utilidad es limitada ya que comparte con la HbA1c algunas de las situaciones en las que su determinación podría verse afectada (ej. IFGe <30 ml/min/m²). A su vez acordó que el AMG también es una alternativa para esta subpoblación, que si bien presenta limitaciones, las personas con DM2 ya están familiarizadas con el mismo. El panel consideró que los beneficios para esta subpoblación justifica el uso de recursos y ambas opciones podrían ser aceptables para los pacientes. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.



Recomendaciones de tratamiento de la DM2, estilo de vida y fármacos antidiabéticos: R16 a R31

Se alcanzó consenso en todas las R. La siguiente tabla muestra el porcentaje de acuerdo:

Recomendación	Criterio 1 (%)	Criterio 2 (%)	Criterio 3 (%)	Criterio 4 (%)
16	100	100	100	100
17	96,2	92,3	96,3	96,3
18	100	100	92,6	96,3
19	92,3	96,2	96,3	85,2
20	96,3	96,3	100	92,6
21	92,6	100	81,5	92,6
22	88,9	100	96,3	96,3
23	92,6	96,3	92,6	88,9
24	88,9	100	92,6	92,6
25	88,9	100	81,5	74,1/92,6
26	96,3	100	85,2	88,9
27	100	100	100	100
28	96,3	100	100	100
29	100	100	92,6	92,6
30	100	100	100	100
31	100	100	100	92,6

La R16, estilo de vida saludable para todas las personas con DM2, alcanzó consenso del 100% en lo cuatro criterios. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los beneficios de las intervenciones de un estilo de vida saludable superan ampliamente a los riesgos. También consideró que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y que los costos son aceptables. Sin embargo de acuerdo a la evidencia recabada sobre preferencias de las personas con diabetes, el cambio en el estilo de vida es uno de los aspectos de la enfermedad que más impactan en su vida diaria. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

En la R17, hace referencia a iniciar tratamiento solo con estilo de vida saludable. Por sugerencia del panel, se reforzó el concepto de que se trata de personas con diagnóstico reciente de DM2, en buen estado general y sin complicaciones micro ni macrovasculares. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los beneficios de la intervención, en esta subpoblación de pacientes, superan los riesgos mientras se alcanzan y sostengan las metas de control glucémico. También consideró que la intervención sería aceptable para la mayor parte de los pacientes aunque algunos podrían rechazarla, y que los costos de aplicarla serían razonables. El

panel alcanzó consenso en definir a fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

R18, recomendación sobre inicio de tratamiento con metformina tuvo alto grado de consenso. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que la metformina continúa siendo la droga de inicio en la mayoría de las personas con DM2, ya que es una agente insulinosensibilizador seguro, reduce la HbA1c 1,12%, presenta muy bajo riesgo de hipoglucemias, no favorece el aumento de peso y es de muy bajo costo. Concluyó que los beneficios superan ampliamente a los riesgos, que la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y los costos son aceptables. La evidencia recabada sobre preferencias de los pacientes muestran que si bien las personas con diabetes prefieren fármacos que no ocasionen síntomas gastrointestinales como los que produce la metformina, priorizan el control glucémico y el control en el peso por sobre estos efectos adversos. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.



Generalidades de comentarios del panel sobre las Recomendaciones R19 a R24

En la R19, sobre fármacos de inicio cuando no puede usarse metformina, un integrante del panel solicitó que se aclare que la glibenclamida presenta mayor riesgo de hipoglucemias que las otras SU. Respecto a pioglitazona alguno sugirió mencionar su utilidad en NASH, sin embargo esto está fuera de los alcances de la GPC (se deja resumen sobre esto en la síntesis de evidencia). Cuatro participantes sugirieron incorporar los iSGLT2 y aGLP1 en personas SIN enfermedad cardiovascular (ECV) clínicamente establecida, sin embargo en la evidencia evaluada los desenlaces de mortalidad CV y ECVM, se observaron sólo en personas con DM2 y ECV establecida (ver iSGLT2 R26 y aGLP1 R27). Un participante propuso adicionar Saxagliptina, sin embargo hay otros iDPP4 más seguros e igualmente efectivos.

Conclusión del panel R19: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y coincidió en que globalmente no hay claros beneficios de una opción por sobre otra (SU, iDPP4, meglitinidas y pioglitazona). A su vez consideró que la gran variabilidad clínica que pueden presentar los pacientes justifica la elección individualizada del fármaco para alcanzar el mejor equilibrio entre beneficios y riesgos en cada caso. Asimismo, el panel consideró que podría haber variabilidad respecto de valores y preferencias de los pacientes para la elección del fármaco, por lo que la mayoría estaría de acuerdo con la recomendación. La evidencia recabada sobre preferencias de los pacientes muestra que dentro de los atributos más valorados de los fármacos se encuentran: la vía oral, el costo accesible, el control glucémico, la ausencia de síntomas gastrointestinales, por lo que una decisión informa-

da sería valorada por ellos. Si bien algunas opciones presentan mayor costo que otras, el panel entendió que en cualquier caso los beneficios de la intervención justifican el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y la dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Sobre la R20, que sugiere no utilizar glibenclamida, dos integrantes del panel no estuvieron de acuerdo. Sin embargo se recordó que una recomendación débil en contra se traduce en la práctica como “probablemente no lo indique”, por su balance más estrecho entre los beneficios y los riesgos respecto a otras opciones de su mismo grupo. Esto significa que en aquellos casos donde otras sulfonilureas (ej. gliclazida, glimepirida) no estuvieran disponibles o la persona se encuentre en tratamiento con glibenclamida con adecuado control sin presentar episodios de hipoglucemia y la persona quisiera seguir tomándola, sería una opción válida seguir ofreciéndola. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que si bien los beneficios de glibenclamida superan a los riesgos, otras sulfonilureas tendrían una eficacia similar con menor riesgo de hipoglucemias (gliclazida RR 0,74 IC95% 0,59 a 0,92 y glipizida RR 0,60 IC95% 0,40 a 0,92 comparados con glibenclamida). Entendió que la mayoría de los pacientes optarían por otras sulfonilureas, aunque un pequeño porcentaje de personas que ya utilizan glibenclamida podrían preferir seguir usándola. Por último consideró que, si bien las otras sulfonilureas presentan mayor costo, priorizaron la seguridad de los pacientes por sobre los costos y que el aumento de los mismos no resulta desproporcionado. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional en contra.

En las R21 a R23, de tratamiento farmacológico alcanzaron alto grado de consenso desde las primeras valoraciones, por lo que no se modificaron las R.

Conclusión del panel R21: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada. Dado que ninguno de estos fármacos logra por sí solo descensos promedio de HbA1c iguales o mayores al 2%, consideró que los beneficios de iniciar con dos fármacos en esta subpoblación de pacientes supera a los riesgos. También consideró que la intervención sería aceptable para la mayor parte de los pacientes aunque algunos podrían rechazarla, y que los costos de aplicarla aumentarían respecto a un sólo ADO pero aun así serían razonables. La evidencia recabada sobre preferencias de los pacientes muestra que la carga del tratamiento se balancea adecuadamente con los beneficios cuando son personas jóvenes, con mayor expectativa de vida. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

Conclusión del panel R22: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y reconoció la importancia de mejorar el control glucémico. A su vez consideró que la gran variabilidad clínica que pueden presentar los pa-

cientes justifica la elección individualizada del ADO a combinar con metformina (SU, iDPP4, meglitinida o pioglitazona) para alcanzar el mejor equilibrio entre beneficios y riesgos en cada caso. Asimismo, el panel consideró que podría haber variabilidad respecto de valores y preferencias de los pacientes para la elección del fármaco, por lo que la mayoría estaría de acuerdo con la recomendación. Si bien algunas opciones presentan mayor costo que otras, entiende que en cualquier caso los beneficios de la intervención justifica el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

Conclusión del panel R23: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los beneficios del control glucémico superan a los riesgos, que para algunos pacientes podrían ser más adecuadas y/o preferidas algunas opciones y para otros pacientes, otras. También acordó que los costos de usar cualquiera de las opciones serían razonables. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

En la R24 que incluye el uso de insulina entre las opciones de fármacos y en otras R que recomiendan insulina (R29 y R31) algunos integrantes del panel solicitaron incluir herramientas para valorar fragilidad y función cognitiva, por lo que en el apartado de estrategias prácticas para facilitar la implementación de las R, se incluyeron el cuestionario Frail, la prueba breve de desempeño físico y el test del reloj. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los beneficios del control glucémico superan a los riesgos, que para algunos pacientes podrían ser más adecuadas y/o preferidas algunas opciones y para otros pacientes, otras. También acordó que los costos de usar cualquiera de las opciones serían razonables. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

La versión preliminar de la R25 que recomienda adicionar un iSGLT2 en población con enfermedad cardiovascular, se había restringido también a quienes además de ECV tuvieran obesidad. Desde el panel sugirieron retirar "obesidad" aportando bibliografía. El EE revisó los promedios de IMC de los participantes incluidos en los estudios EMPA-REG, CANVAS y DECLARE que fueron 30, 32 y 32 kg/m², respectivamente. En el análisis de subgrupos (IMC mayor y menor de 30) no se observa una diferencia en el resultado primario del CANVAS ($p=0,29$) ni del EMPA-REG ($p=0,06$ para resultado primario y $p=0,05$ para mortalidad cardiovascular). Por lo cual se excluyó la palabra obesidad de esta recomendación.

Otra observación del panel fue que la resolución ANMAT aprueba el uso de empagliflozina con filtrado glomerular por encima de 30 ml/min (mientras que la R proponía por encima de 45), por lo que se modificó la advertencia

con una zona de precaución entre 30 y 45 ml/min, valorando el equilibrio entre los riesgos y beneficios, y no uso por debajo de 30 ml/min. También se agregó al comentario no asociar un iSGLT2 con diurético.

Dos panelistas se refirieron a la eficacia de los tres iSGLT2 como grupo o familia de drogas (no solamente empagliflozina y canagliflozina) y aportan un metanálisis (Zelniker y col. *Lancet* November 10, 2018) interpretando que para el subgrupo de pacientes con ECV establecida, el grupo farmacológico iSGLT2 presenta beneficio incluido dapagliflozina. El EE respondió que en los análisis de sensibilidad aportados en la síntesis de evidencia, los iSGLT2 no se comportaron de forma similar, por eso se decidió informar por separado empagliflozina y canagliflozina. Respecto a dapagliflozina, no hay evidencia de que reduzca la mortalidad CV ni los ECVM. Respecto al metaanálisis aportado (Zelniker y col., *Lancet* November 10, 2018) se detalla:

- Este estudio se presenta como RS cuando sólo incluye 3 ECA de iSGLT2 y no presenta la metaanálisis de los efectos adversos como amputaciones o cetoacidosis en el documento principal.
- En relación a los beneficios en reducción de ECVM presentados en el MA (logrados exclusivamente ante ECV establecida), se señala que cuando se analizan los resultados individuales de los 3 estudios metaanalizados (EMPA-REG, CANVAS PROGRAM y DECLARE) este beneficio sólo se observa, con una diferencia estadísticamente significativa, en los 2 primeros para empagliflozina y canagliflozina respectivamente; consistente con los resultados aportados en nuestra GPC. En cambio en el DECLARE no se observó eficacia de dapagliflozina comparado con el grupo placebo con respecto a los ECVM (HR 8,8% en grupo dapagliflozina y 9,4% en el grupo placebo; HR 0,93 IC95% 0,84 a 1,03; p=0,17).
- Consideramos que el segundo desenlace evaluado compuesto por internación por insuficiencia cardíaca y mortalidad CV, no cumple con los criterios correctos para combinarlos dado que: 1) La importancia de los distintos componentes no es similar, porque la mortalidad supera ampliamente a la internación por insuficiencia cardíaca. 2) Por otro lado, los componentes de los resultados no ocurren con igual frecuencia, siendo la internación por insuficiencia cardíaca ampliamente superior. 3) La dapagliflozina no tendría en principio el mismo efecto relativo sobre estos dos componentes del outcome en la teoría y en la práctica, es decir que en la vida real se esperaría que reduzca las internaciones por insuficiencia cardíaca, pero el efecto sobre la mortalidad sería muy bajo o nulo.
- Además, cuando el panel priorizó desenlaces al comienzo de la elaboración, los panelistas consideraron entre los *outcomes* críticos: complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, enfermedad arterial periférica),

mortalidad CV y por todas las causas, complicaciones microvasculares como también amputaciones. La insuficiencia cardíaca sólo se incluyó como efecto adverso importante de un ADO (ver Anexo metodológico 1).

- El único aporte a nuestro entender que brinda este MA es que separa en el análisis ECV establecida y población con FRCV pero SIN ECV establecida, mostrando beneficios sólo ante ECV establecida como señalan nuestras R.
- Los autores de este MA declaran haber recibido becas y subsidios de diferentes empresas de la industria farmacéutica que comercializan los iSGLT2 analizados mientras estaba en curso el estudio. GRADE penaliza la elección de outcomes compuestos sin sustento, como también los sesgos de publicación y los potenciales conflictos de interés. Por estos importantes defectos metodológicos no puede considerarse la interpretación de los resultados que propone esta metaanálisis. Como se comentó previamente, en los análisis de sensibilidad, los resultados de los iSGLT2 presentan diferencias para cada droga tanto respecto a los resultados de eficacia como de seguridad. Por ello es que consideramos apropiado analizarlos por separado y no como grupo.

Esta R25 sobre iSGLT2 en ECV inicialmente no alcanzó consenso sobre si el beneficio neto esperado de aplicar esta recomendación justificaba la utilización de los recursos. En la iteración alcanzó acuerdo (92,6%).

Conclusión del panel R25: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que en esta subpoblación de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (coronaria, cerebral o periférica), los beneficios superarían a los riesgos. Empagliflozina reduce eventos cardiovasculares mayores (1,6% menos IC95% 3% menos a 0,1% menos) y mortalidad global (1,8% menos IC95% 2,4% menos a 1% menos). Canagliflozina muy probablemente reduce la mortalidad global (0,8% menos IC95% 1,7% menos a 0,1% más) y los ECVM (1,1% menos IC95% 1,8% menos a 0,2% menos). Efectos adversos: empagliflozina muy probablemente no se asocia con amputaciones (0,0% menos IC95% 0,5% menos a 0,8% más), ni fracturas (0,5% menos IC95% 1,2% menos a 0,3% más), pero sí aumenta las infecciones genitales (3,7% más IC95% 2,6% más a 5% más). Canagliflozina luego de un seguimiento de 2,4 años produjo un aumento de riesgo de amputación de 6,3 a 3,4 cada 1.000 pacientes año, y las infecciones genitales (4,1% más IC95% 3,2% más a 5,1% más). No obstante el panel consideró que la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida aceptaría la intervención y que los beneficios netos superarían a los costos. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

En la R26 que presenta como alternativa a los iSGLT2, adicionar un análogo del GLP1 (aGLP1): liraglutida como opción preferencial por alcanzar todos los desenlaces críticos cardiovasculares y renales o bien dulaglutida con beneficio renal y probablemente cardiovascular aunque con algún riesgo de retinopatía, un participante propuso igualar dulaglutida a liraglutida. Sin embargo en la evidencia evaluada de liraglutida reduce ECVM y muerte cardiovascular y global, y podría retrasar la progresión de la nefropatía diabética. En cambio dulaglutida reduce nefropatía y probablemente ECVM pero podría aumentar la retinopatía por lo que el equipo elaborador diferencia a estos dos fármacos. Dado que la mayoría del panel acordó con la recomendación preliminar y se alcanzó consenso en los 4 criterios, no se modifica la R.

Algunos panelistas sugirieron recomendar los aGLP1 con la misma fuerza que los iSGLT2 ya que las poblaciones en las que fueron estudiados ambos fármacos fueron similares y ambos fueron efectivos para reducir la mortalidad en personas con media de IMC en aGLP1 32 Kg/m² y media de iSGLT2 30 Kg/m² con enfermedad cardiovascular establecida. El EE propuso recomendar fuerte los iSGLT2 por administrarse vía oral, ser más económicos y presentan menor NNT a 4 años (38 vs 71). Dado que la mayoría del panel acordó con la valoración del EE alcanzando consenso en los cuatro criterios para las dos recomendaciones, estas no se modifican.

Conclusión del panel R26: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que en esta subpoblación de pacientes los beneficios superarían a los riesgos. Los aGLP1 luego de 3 años reducen la mortalidad CV (diferencia de 0,6% menos IC95% 1 menos a 0,3 menos), los ECVM (diferencia de 1,1% menos IC95% 1,8 menos a 0,5 menos) y probablemente reduzcan ligeramente la mortalidad por todas las causas (diferencia de 0,8% menos IC95% 1,5 menos a 0,1 menos). Podrían también reducir la incidencia de nefropatía (diferencia de 1,1% menos IC95% 2,1 menos a 0,3 más). Podrían no aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca (diferencia de 0,2% menos IC95% 0,3 menos a 0,1 más) ni de retinopatía (diferencia de 0,1% menos IC95% 0,4 menos a 0,2 más). Probablemente no aumenten tampoco el riesgo de pancreatitis aguda (diferencia de 0,1% menos IC95% 0,2 menos a 0,1 más). Probablemente reduzcan la HbA1c comparado con placebo (SMD 0,96 menor, IC95% 1,2 menor a 0,73 menor). Dulaglutida reduce la incidencia de nefropatía (diferencia de 2,7% menor IC95% 4,1 menor a 1,2 menor), y probablemente la incidencia de ECVM (diferencia de 1,5% IC95% 2,7 a 0,1 menos), pero podría aumentar el riesgo de retinopatía (diferencia de 0,4% más IC95% 0,1% menos a 1% más). El panel consideró que la mayoría de los pacientes aceptaría la intervención y que los costos son aceptables. Dado que los iSGLT2 y los aGLP1 fueron evaluados en la misma población (adultos con DM2 y ECV establecida), se prefiere el uso de los iSGLT2 por sobre los aGLP1 ya que estos últimos son inyectables, de mayor costo y tienen un número necesario para tratar (NNT) menor (NNT aGLP1: 71 y NNT iSGLT2:

38). El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

La R27 sobre iniciar insulina en pacientes con DM2 e hiperglucemia sintomática, tuvo elevado consenso y no hubo modificaciones. Se identificó como *motherhood statement* (recomendación primordial) que procede del conocimiento de que la insulina es la hormona anabólica que regula el metabolismo de la glucosa, estimula la lipogénesis, disminuye la lipólisis y aumenta el transporte de aminoácidos en las células. En personas recientemente diagnosticadas, la hiperglucemia sintomática (pérdida de peso inexplicable, cetonuria, poliuria, polidipsia) sugiere un déficit de insulina importante, por lo cual la insulinización es la manera más eficaz de revertir rápidamente los efectos tóxicos de la hiperglucemia (glucotoxicidad) y de los ácidos grasos libres (lipotoxicidad). El panel acordó en que el déficit absoluto o relativo de insulina sin tratamiento adecuado puede evolucionar a descompensaciones agudas, la mayoría de los pacientes informados querrían recibir la intervención y se justifica el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en que esta indicación resulta esencial y que sea identificada como una recomendación fuerte a favor.

En la R28, de inicio de insulina con NPH *bedtime*, hubo alto grado de acuerdo por lo que no se modificó. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que los análogos de insulina de acción lenta podrían presentar una eficacia similar a la insulina NPH respecto del control glucémico según el cambio de HbA1c (glargina vs NPH DME 0,05% más IC95% 0,08 más a 0,17 más; detemir vs NPH DME 0,12 % menos IC95% 0,01 menos a 0,23 menos), y si bien probablemente reduzcan las hipoglucemias sintomáticas (glargina vs NPH: 10,0% menos IC95% 15,7% menos a 3,1% menos; detemir vs NPH: 12,8% menos 18,5% menos a 7,1% menos) y nocturnas (glargina vs NPH: 12,8% menos IC95% 17% menos a 7,6% menos; detemir vs NPH: 14,5% menos IC95% 18,9% menos a 9,4% menos), podrían no reducir las hipoglucemias severas (glargina vs NPH: 0,8% menos IC95% 1,6% menos a 0,6% más; detemir vs NPH: 1,1% menos IC95% 1,8% menos a 0,8% más). En su análisis el panel también tuvo en cuenta el impacto presupuestario del uso de glargina (análogo lento de menor costo) vs NPH (ambas en la misma modalidad de aplicación -lapicera-) en pacientes con DM2 que requieren insulina (si todos los adultos con DM2 que requieren insulina del país recibirían insulina glargina en lugar de NPH el costo incremental para el sistema de salud de Argentina, a 5 años sería de más de 93 mil millones de pesos -más de dos mil veintidós millones de dólares-, valores estimados según precio de mercado de mayo 2019). El panel concluyó que los beneficios del uso de NPH en pacientes con DM2 que inician tratamiento con insulina superan a los riesgos, la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención y justifica el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como fuerte a favor.

En la R29 para personas con DM2 que inician tratamiento con insulina y presentan riesgo aumentado de hipoglucemias, se sugiere considerar el uso de análogos de insulina de acción lenta (levemir, glargina 100 U/ml, glargina 300 U/ml o degludec), por ser similares a la insulina NPH para el control metabólico pero presentar menos hipoglucemias nocturnas. Aquí nuevamente el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que si bien para la mayoría de las personas con DM2 que requieren insulina se prefiere el uso de NPH, en esta subpoblación de pacientes con riesgo aumentado de hipoglucemias, el beneficio en números absolutos sería mayor, por lo que se prioriza el uso de análogos de insulina de acción lenta para reducir hipoglucemias nocturnas aunque no hayan mostrado ser más efectivas para el control glucémico ni reducir las hipoglucemias severas. En relación a los costos, consideró que si bien el costo incremental del uso de análogos de insulina de acción lenta vs NPH es considerable, el beneficio neto en estos pacientes justifica el uso de recursos. También consideró que la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.

La R30, sobre evaluar las causas modificables de hipoglucemia, se incluyeron aclaraciones en el comentario a partir de sugerencias de tres integrantes del panel, como revisar que la técnica de aplicación sea la correcta y que los sitios de aplicación de insulina (si corresponde), no presenten lipodistrofias o induraciones y eventualmente, realizar disminución de la dosis y/o rotación del fármaco (orales y/o insulinas) para mejor equilibrio entre los beneficios y los riesgos. El panel acordó en la utilidad de explicitar este *motherhood statement* (recomendación primordial) y teniendo en cuenta que la hipoglucemia en la persona con DM2 necesita ser tratada siempre y en forma sistemática, consideró que los beneficios de la intervención superan a los riesgos, la mayoría de las personas la querrían recibir y el costo de la intervención no sería un factor determinante. El panel alcanzó consenso en que esta indicación resulta esencial y que este *motherhood statement* (recomendación primordial) sea identificado con una recomendación fuerte a favor.

La R31, que sugiere rotar de NPH a insulinas análogas lentas por una cuestión de seguridad, tuvo un elevado consenso y no hubo cambios en la redacción. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y consideró que si bien para la mayoría de las personas con DM2 que requieren insulina se prefiere el uso de NPH, en esta subpoblación de pacientes que presentan hipoglucemias severas o nocturnas, se prioriza el uso de análogos de insulina de acción lenta teniendo en cuenta que estos últimos probablemente reduzcan las hipoglucemias nocturnas (glargina vs NPH: 12,8% menos IC95% 17% menos a 7,6% menos; detemir vs NPH: 14,5% menos IC95% 18,9% menos a 9,4% menos), también las sintomáticas (glargina vs NPH: 10,0% menos IC95% 15,7% menos a 3,1% menos; detemir vs NPH: 12,8% menos a 7,1% menos) pero podrían no reducir las hipoglucemias severas (glargina vs NPH: 0,8% menos IC95% 1,6% menos a 0,6% más; detemir vs

NPH: 1,1% menos IC95% 1,8% menos a 0,8% más). En relación a los costos, consideró que si bien el costo incremental del uso de análogos de insulina de acción lenta vs NPH es considerable, el beneficio neto en estos pacientes justifica el uso de recursos. También consideró que la mayoría de los pacientes querían recibir la intervención. El panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional a favor.



Recomendaciones de automonitoreo glucémico (AMG): R32 a R36

Se alcanzó consenso en todas las recomendaciones. La siguiente tabla muestra el porcentaje de acuerdo:

Recomendación	Criterio 1 (%)	Criterio 2 (%)	Criterio 3 (%)	Criterio 4 (%)
32	96,3	96,3	92,6	92,6
33	96,3	96,3	100	100
34	88,9	92,6	100	92,6
35	88,9	92,6	100	100
36	96,3	100	100	100

En la R32, condicional en contra de automonitoreo (AMG) alcanzó alto grado de acuerdo y no se realizaron cambios de redacción en la recomendación. El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada, y la mayoría consideró que los riesgos y costos superan a los beneficios dado que las mejoras en el control glucémico son marginales y se pierden dentro del año. También consideró que la intervención podría ser preferida por algunos pacientes pero otros la rechazarían. Además el beneficio neto no justifica el uso habitual de recursos, por lo que el panel alcanzó consenso en definir la fuerza y dirección de la recomendación como condicional en contra.

Sin embargo en la etapa de “apropiabilidad”, cuando el panel valoró si las R condicionales eran apropiadas para mantenerse en la GPC (ver anexo 4), la R32 obtuvo una mediana de 7,5 con RIC 5 a 9. Por estar debajo del puntaje requerido para el RIC (mediana entre 7 y 9 y RIC entre 6 y 9), se volvió a valorar en plenario durante el cual cada miembro del panel expuso su opinión. Los motivos por los cuales algunos preferían su exclusión eran que el AMG colabora con el control clínico, facilita el manejo, los pacientes reclaman sus tiras reactivas aun con uso de metformina y que se utiliza como herramienta en la EDAM. En cambio la mayoría que estaban a favor de sostener esta R se apoyaban en la evidencia analizada que no mostraba beneficios clínicos y que agregaba un costo y a la vez podría complicar el seguimiento. Al iterar la valoración el panel acordó que esta R era importante que permanezca en la presente GPC.

Respecto a las R33 a R35, GRADE en general desalienta a los paneles de las guías a hacer recomendaciones fuertes cuando la confianza en el estimador del efecto para desenlaces críticos, es baja o muy baja. Sin embargo GRADE ha identificado cinco situaciones paradigmáticas en las cuales se garantizan recomendaciones fuertes o muy fuertes a pesar de la baja o muy baja calidad de la evidencia. Estas situaciones se pueden conceptualizar como aquellas en las que el panel tendría un bajo grado de arrepentimiento. La primera de estas condiciones es cuando evidencia de baja calidad sugiere beneficio en una situación que amenaza la vida con cualquier calidad[13]. En la presente guía con evidencia de baja calidad para AMG se propuso -y el panel acordó- en que la fuerza y dirección de estas R fuese fuerte a favor de realizar AMG en los casos de uso de SU, meglitinidas e insulina, por la seguridad del paciente.

La R33, sobre automonitoreo en pacientes con insulina, el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada. En su análisis consideró que el automonitoreo es una intervención que puede incomodar al paciente pero es de bajo riesgo y en esta subpoblación de pacientes, está orientada principalmente a mejorar su seguridad; la mayor parte de las personas querrían recibir la intervención y los beneficios netos justifican el uso de recursos. Por todo esto, a pesar de tratarse de calidad de evidencia baja, el panel alcanzó consenso en definir la recomendación como fuerte a favor.

La R34 y R35, se refieren a automonitoreo en quienes estén en tratamiento con sulfonilureas y meglitinidas. Dos integrantes del panel propusieron recomendar en estos pacientes AMG en forma habitual ya que las SU especialmente glibenclamida tiene mayor riesgo de hipoglucemias, sin aportar estudios que sustenten los beneficios de realizarlo en todos los casos. La evidencia recabada por el equipo elaborador, no mostró beneficios del AMG en reducción de hipoglucemias severas ni nocturnas. A su vez, dentro de las recomendaciones de tratamiento contamos con una R débil en contra del uso de glibenclamida, que es la SU con mayor riesgo de hipoglucemia. A su vez, estando la mayoría de los integrantes del panel de acuerdo con las R, alcanzándose consenso en los cuatro criterios, no se modifican las R.

Conclusión del panel R34: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada. En su análisis consideró que el automonitoreo es una intervención de bajo riesgo y en esta subpoblación de pacientes, está orientada principalmente a mejorar su seguridad; la mayor parte de las personas querrían recibir la intervención y los beneficios netos justifican el uso de recursos. Por todo esto, a pesar de tratarse de calidad de evidencia baja, el panel alcanzó consenso en definir la recomendación como fuerte a favor.

Conclusión del panel R35: el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada. En su análisis consideró que el automonitoreo es una intervención que puede incomodar al paciente pero es de bajo riesgo y en esta

subpoblación de pacientes, que presentó hipoglucemias está orientada principalmente a mejorar su seguridad mientras se adecúa el tratamiento; acordó que la mayor parte de las personas querrían recibir la intervención y los beneficios netos justifican el uso de recursos. Por todo esto, a pesar de tratarse de calidad de evidencia baja, el panel alcanzó consenso en definir la recomendación como fuerte a favor.

En la R36, sobre las condiciones o situaciones para contribuir ligeramente al control glucémico y/o a la identificación y manejo de las hipoglucemias, el panel acordó con la valoración de la evidencia realizada. En su análisis consideró que el AMG es una intervención que puede incomodar al paciente pero es de bajo riesgo y en situaciones en las que la HbA1c no es un método confiable, el AMG se vuelve necesario como parámetro de seguimiento, como así también, en ciertas situaciones con riesgo aumentado de complicaciones hiperglucémicas. El panel consideró que los beneficios superan a los costos y riesgos, que la mayor parte de las personas querrían recibir la intervención y alcanzó consenso en definir la recomendación como condicional a favor.

En la etapa de apropiabilidad, que incluyó el plenario e iteración de la R32 ya comentado, el panel determinó que todas las R propuestas como condicionales eran apropiadas para conformar la presente GPC.

Anexos prácticos

Anexo práctico 1

Alimentación

Alimentación

La alimentación es uno de los pilares del manejo de la DM2 junto al tratamiento farmacológico, la actividad física y la educación diabetológica para el automanejo [276].

El tratamiento nutricional puede mejorar el control glucémico al reducir la HbA1c entre un 1,0% y un 2,0% [27].

Los principales nutrientes de los alimentos son los hidratos de carbono, las grasas, las proteínas, las vitaminas y los minerales.

En el caso de las personas con DM2, es necesario identificar los alimentos que contienen hidratos de carbono porque, en cantidades inadecuadas, elevan los niveles de azúcar (glucemia) en la sangre. Los hidratos de carbono (HC) se encuentran en mayor proporción en el grupo de legumbres, cereales, papa, batata, mandioca, pan y pasta (en forma de hidratos de carbono complejos – principalmente almidones), y en menor proporción en el grupo de frutas, verduras y en la leche (en forma de hidratos de carbono simples). Los hidratos de carbono simples se encuentran en gran cantidad en forma de distintos azúcares (azúcar de mesa o sacarosa, fructosa, glucosa, jarabe de maíz de alta fructosa –JMAF-) agregados en alimentos ultraprocesados, como galletitas dulces, facturas, golosinas, helados, entre otros. El consumo de este tipo de alimentos eleva rápidamente la glucemia por lo cual es recomendable evitar su consumo. Además de azúcar, en muchos casos los alimentos ultraprocesados tienen exceso de grasas de mala calidad y sodio, aportando gran cantidad de kilocalorías en poco volumen, con agregado de conservantes, aditivos y colorantes. Son altamente palatables, lo que facilita su sobreconsumo, siendo nocivo para la salud.

Las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA) presentan la pauta general de una alimentación saludable a través de 10 mensajes y una gráfica que representa la proporción de alimentos de todos los grupos que se necesitan consumir al día.[15].

Además, alrededor de la gráfica y en su centro, existen 3 elementos tan importantes como los anteriores:

- disminuir el consumo de sal,
- sumar actividad física todos los días, al menos 30 minutos,
- preferir el consumo de agua segura para beber como fuente principal de hidratación diaria.



- Mensaje 1** Incorporar a diario alimentos de todos los grupos y realizar al menos 30 minutos de actividad física.
- Mensaje 2** Tomar a diario 8 vasos de agua segura.
- Mensaje 3** Consumir a diario 5 porciones de frutas y verduras en variedad de tipos y colores.
- Mensaje 4** Reducir el uso de sal y el consumo de alimentos con alto contenido de sodio.
- Mensaje 5** Limitar el consumo de bebidas azucaradas y de alimentos con elevado contenido de grasas, azúcar y sal.
- Mensaje 6** Consumir diariamente leche, yogur o queso, preferentemente descremados.
- Mensaje 7** Al consumir carnes quitarles la grasa visible, aumentar el consumo de pescado e incluir huevo.
- Mensaje 8** Consumir legumbres, cereales preferentemente integrales, papa, batata, choclo o mandioca.
- Mensaje 9** Consumir aceite crudo como condimento, frutas secas o semillas.
- Mensaje 10** El consumo de bebidas alcohólicas en adultos debe ser responsable evitando el consumo nocivo. Los niños, adolescentes y mujeres embarazadas no deben consumirlas. Evitarlas siempre al conducir.

Método del plato

El método del plato es muy útil para moderar el tamaño de las porciones y facilitar la selección de alimentos de los distintos grupos en las proporciones recomendadas, lo que contribuye a mejorar el control glucémico y mantener un peso saludable, en personas con DM2[277].

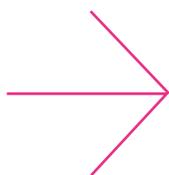
Distribución de alimentos en el plato

Consiste en dividir el plato del almuerzo y cena a la mitad.

- Una mitad siempre se ocupa con vegetales.
- La otra mitad del plato se divide en dos, de tal manera que queden dos cuartos.
 - En uno de esos cuartos se colocan alimentos que contengan proteínas (carnes, quesos magros o huevo).
 - En el otro cuarto, alimentos que contengan HC complejos (legumbres, cereales, papa, batata, mandioca o pastas).
- Se agrega una porción de fruta.
- Se condimenta con grasas saludables en pequeñas cantidades.

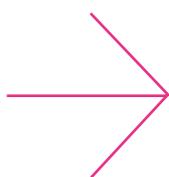


<p style="text-align: center;">Verduras</p> <p style="text-align: center;">½ plato playo</p> <p style="text-align: center;">NO SE INCLUYEN en este grupos papa, batata, choclo y mandioca.</p>	<p style="text-align: center;">Hidratos de Carbono</p> <p style="text-align: center;">¼ plato playo</p> <p style="text-align: center;">Pan, legumbres, cereales, pastas, papa, batata, mandioca o choclo.</p>	<p style="text-align: center;">Proteínas</p> <p style="text-align: center;">¼ plato playo</p> <p style="text-align: center;">Carne magra de cualquier tipo, huevo, queso magro.</p>
<p>Zanahoria. Calabaza.</p> <p>Repollo blanco o colorado. Repollitos de Bruselas. Kale.</p> <p>Espárragos. Apio.</p> <p>Berenjena. Coliflor.</p> <p>Brócoli. Hinojo.</p> <p>Rabanito. Tomate. Tomatitos cherry. Pepino. Champignones. Hongos portobello. Lechuga verde o morada. Escarola. Espinaca. Acelga. Berro. Rúcula. Radicheta.</p> <p>Pimientos (verdes, rojos o amarillos). Cebolla común o colorada. Cebolla de verdeo. Puerro. Ajo. Zapallo. Zucchini. Zapallitos verdes. Chauchas. Remolacha. Otros.</p>	<p>Porotos (negros, rojos, blancos). Habas. Arvejas secas. Lentejas. Garbanzos</p> <p>Porotos de soja.</p> <p>Harina de maíz. Semita. Almidón de maíz.</p> <p>Harina de trigo. Salvado. Trigo burgol.</p> <p>Arroz parboil. Arroz integral. Arroz Yamaní integral.</p> <p>Avena. Salvado de avena. Quinoa. Amaranto. Trigo sarraceno. Mijo.</p> <p>Papa. Batata. Mandioca. Choclo. Pan. Pastas. Masa de tartas y empanadas.</p>	<p>Pescado fresco o de lata (al agua). Palitos de mar (surimi). Mariscos. Huevos.</p> <p>Pollo. Pavo. Carne de res. Cerdo. Otras carnes.</p> <p>Quesos magros.</p>
<p style="text-align: center;">Agua</p>	<p style="text-align: center;">Grasa</p>	<p style="text-align: center;">Fruta</p>
<p>Priorizar como fuente de hidratación agua segura para beber.</p>	<p>Aceites vegetales en crudo: de maíz, soja, girasol, oliva, girasol alto oleico, sésamo, uva, chía, lino, otros.</p> <p><i>1 porción equivale a: 1 cucharada sopera.</i></p> <p>Palta. <i>1 porción equivale a: media unidad pequeña.</i></p> <p>Semillas: chía, lino, sésamo, girasol, calabaza, amapola, otros.</p> <p><i>1 porción equivale a: 1 cucharada sopera.</i></p> <p>Frutas secas: nueces, almendras, castañas de cajú, avellanas, pistachos, piñones, otros.</p> <p><i>1 porción equivale a: 1 puñado (puño cerrado).</i></p>	<p>Ananá. Frutilla. Ciruela. Melón. Naranja. Lima. Mandarina. Limón. Pomelo. Sandía. Durazno. Pelón. Cerezas. Arándanos. Moras. Frambuesas. Banana. Mango. Kiwi. Pera. Caqui. Níspero. Manzana. Uvas. Membrillo. Higo. Guindas.</p> <p><i>1 porción equivale a: una fruta mediana (para las que se consumen por unidad) o bien a 1 taza para las frutas pequeñas (ej, frutilla) o grandes (ej, sandía) .</i></p>



Se aconseja consumir:

- al menos **5 porciones por día** de verduras o frutas, 1 porción equivale a ½ plato plato de verduras o 1 fruta mediana o 1 taza de frutas pequeñas. No se incluyen en este grupos papa, batata, choclo y mandioca.
- al menos **4 porciones por día** de legumbres, cereales, papa, batata, mandioca, pan o pastas, 1 porción equivale a: 60 g de pan (2 rebanadas) o 125 g (½ taza) en cocido de legumbres, cereales o pastas, 1 papa mediana, ½ mandioca chica o ½ choclo.
- al menos **3 porciones por día** de leche, yogur o queso, 1 porción equivale a: 1 taza de leche líquida o 1 vaso de yogur o 1 rodaja de queso cremoso del tamaño de medio mazo de cartas.
- **1 porción por día** de carnes, la porción equivale: al tamaño de la palma de la mano y grosor de 1 cm de cualquier tipo de carne magra (vaca, cerdo, pollo, pescado, otras, aproximadamente 130 gramos). En el caso del huevo, se recomienda consumir hasta una unidad diaria.
- **2 porciones por día** de aceites, frutas secas y semillas, 1 porción equivale a: 1 cucharada sopera de aceite (en crudo) o 1 puñado (puño cerrado) de frutas secas o 1 cucharada sopera de semillas (triturar al momento de consumirlas, para aprovechar mejor sus nutrientes).
- **8 vasos de agua segura por día:** distribuidos en diferentes momentos, acompañando las comidas y en especial antes, durante y/o después de realizar actividad física.

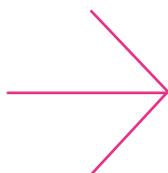


Favorecen el mantenimiento de valores adecuados de glucemia [278]:

- **El índice glucémico (IG):** es la capacidad que tiene un alimento para elevar los niveles de glucemia post-prandial. A mayor elevación, mayor índice. Para disminuir la respuesta glucémica a la ingesta se recomiendan los alimentos con bajo IG (verduras, frutas, legumbres y cereales integrales).
- **El método de cocción:** se recomienda consumir cereales enteros (trigo, cebada perlada, avena tradicional, arroz integral o parbolizado) o pastas cocidas al dente o recalentadas. Al recalentar las pastas, la papa, batata, choclo y mandioca, el almidón es más resistente a la digestión y de esa manera se absorbe más lento en el organismo.
- **El método de procesamiento:** un alimento se absorbe más rápido, cuanto más procesado, triturado, o picado se encuentre, por lo que se aconse-

ja evitar el puré y preferir la papa hervida y fría, evitar los jugos de frutas y consumir la fruta entera con cáscara u hollejo. En un guiso, cortar los ingredientes en trozos grandes para enlentecer la digestión.

- **La combinación de HC con proteínas y grasas:** estos nutrientes enlentecen el vaciado del estómago y, por consiguiente, la absorción del azúcar. Por ejemplo en el desayuno, si se consume pan (hidratos de carbono), acompañarlo con una rodaja de queso descremado (proteínas y grasas).
- **La acidez:** enlentece la digestión y aumenta la saciedad. Para ello, se recomienda agregar jugo de limón o vinagre a las comidas.
- **La fibra soluble:** enlentece la absorción de los hidratos de carbono y el azúcar. Está presente en avena, salvado de avena, cereales integrales, legumbres, verduras de hoja verde, frutas con cáscara y frutas secas.
- **La fibra insoluble:** aumenta el volumen del plato y mejora el tránsito intestinal. Está presente en los vegetales crudos, frutas con cáscara y salvado de trigo.



Consejos prácticos

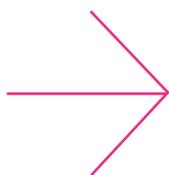
- Realizar 4 comidas diarias: desayuno, almuerzo, merienda y cena.
- No saltar las comidas.
- En presencia de hambre entre comidas realizar colaciones: fruta, yogur descremado o un puñado de frutos secos.
- Distribuir los alimentos con hidratos de carbono en pequeñas porciones a lo largo del día, para evitar grandes volúmenes en una sola comida.
- Evitar los productos alimenticios procesados y ultraprocesados con altas cantidades de grasas, azúcares y/o sal: galletitas dulces, saladas, amasados de pastelería (pastelitos fritos, churros, medialunas, bizcochos de grasa, facturas, otros), golosinas, bebidas azucaradas como gaseosas, aguas saborizadas, jugos industrializados y jugos en polvo (para diluir), productos de copetín (maní salado, palitos salados, papas, mandioca y/o batatas fritas, chizitos, otros), embutidos y chacinados (salchichas, chorizo, morcilla, otros), fiambres, achuras, carnes procesadas (preformados de carne o pollo, hamburguesas de carne o vegetales prefritos), helados, manteca, margarina, dulce de leche, mermeladas (industrializadas), aderezos tales como mayonesa, ketchup, mostaza, salsa golf, salsa de soja, otros.

- Elegir grasas saludables: los ácidos grasos omega 3 presentes en los pescados grasos de agua fría (ej: salmón, caballa, atún, arenques y sardinas), tienen un efecto benéfico sobre los triglicéridos, por lo que conviene aumentar su consumo a 2 o más porciones por semana. También las semillas de chía, lino, frutos secos como las nueces y la palta aportan omega 3. Se aconseja completar la ingesta con grasas monoinsaturadas (ej. aceite de oliva[279]).
- Reducir el contenido de ácidos grasos saturados en los alimentos e incrementar el consumo de los mono y poli-insaturados (ver abajo Para reducir la ingesta de grasas saturadas evitar).
- Ingerir fibras en una cantidad entre a 25 y 35 gramos/día si no hay intolerancia.
- Recomendar la restricción de la ingesta de sodio a no más de 2 gramos por día (5 gramos de cloruro de sodio = una cucharadita de té de sal de mesa) limitando el agregado de sal a las comidas y el consumo de alimentos con alto contenido de sodio.
- Tratar de preparar más comidas caseras y usar productos frescos sin procesar.
- En las personas que presentan sobrepeso u obesidad, se aconseja seguir estrategias que incluyan la restricción energética con el objetivo de lograr un peso saludable, detalladas en: Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en adultos [16]. Comer en familia es una buena manera de modelar comportamientos alimentarios saludables.



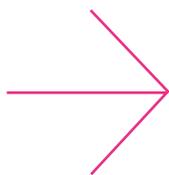
Para reducir la ingesta de grasas saturadas evitar:

- Manteca, lácteos enteros, crema de leche, helados de crema, queso de rallar.
- Fiambres y embutidos en general.
- Margarinas y productos elaborados con grasas trans (galletitas, tapas de empanadas y tartas, golosinas, sopas instantáneas en cubitos, comidas de rotisería, papas fritas, chizitos, palitos, grisines, alfajores, etc.).
- Vísceras (seso, hígado, riñón, molleja, corazón, etc.).
- Fritos o salteados (preferir cocinar a la plancha, horno, parrilla, al vapor o con el microondas).



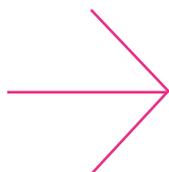
Para lograr el requerimiento diario de fibra (25 gramos) considerar los siguientes ejemplos:

- 2 a 4 rodajas de pan integral o salvado doble industrial distribuidas en el día (cada rodaja posee 2,5 gr de fibra).
- 2 porciones de verduras al día, crudas o cocidas (por ejemplo 100 gr de zanahoria o brócoli aportan 4 gr de fibra).
- 1 papa mediana, hervida y fría (3 gr de fibra).
- 3 cucharadas de porotos, arvejas, lentejas o garbanzos (aportan 3 gr de fibra).
- 3 frutas por día crudas e idealmente con cáscara, de postre en almuerzo y cena o entre comidas (cada fruta mediana posee entre 3 y 4 gr de fibra).



Edulcorantes no nutritivos

En caso de necesitar endulzar alimentos o bebidas, utilizar edulcorantes no nutritivos como sustitutos del azúcar: acesulfamo de potasio, aspartamo, ciclamato, glucósidos de esteviol y sucralosa, esta última puede usarse para cocinar.



Alcohol

En las personas con diabetes se aplican las mismas precauciones respecto al consumo de alcohol que en la población general. Si se elige consumir bebidas alcohólicas, limitar su consumo.

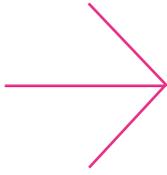
Beber alcohol puede dificultar el rendimiento cognitivo durante una hipoglucemia leve o inducir una hipoglucemia, especialmente si se utiliza tratamiento con insulina o secretagogos de insulina.

Si se consume alcohol hacerlo siempre con una comida o colación que contenga carbohidratos.



“Alimentos para diabéticos”

No se aconseja el consumo de alimentos que se promocionan como “alimentos para diabéticos”. Algunos pueden ser bajos en azúcares simples pero altos en calorías y grasas, por lo tanto, inadecuados e innecesarios para personas con sobrepeso u obesidad. Su ingesta en exceso también puede contribuir a la hiperglucemia.



Consideraciones especiales para personas con DM2 que reciben insulina o sulfonilureas.

En estas personas, la regularidad en el consumo de comidas puede ayudar a controlar los niveles glucemia.

Se aconseja realizar las 4 comidas. La inclusión de colaciones como parte de un plan de alimentación debe individualizarse, considerando el control glucémico, la actividad física cotidiana, el tratamiento farmacológico y el riesgo de hipoglucemias, equilibrándose con el potencial riesgo de aumento de peso.

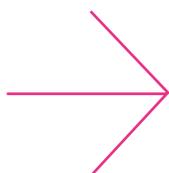
La distribución de hidratos de carbono en las 4 comidas es importante para reducir el riesgo de hipoglucemias [25].

Anexo práctico 2

Actividad física

La actividad física es un componente clave en la prevención y tratamiento de la DM2. Estas son orientaciones generales que deberán adaptarse según aptitud física, grado de control metabólico, actividad a desarrollar, presencia de complicaciones o comorbilidades y esquema de tratamiento. Aquellas personas que utilizan insulina requieren especial atención para adecuar la dosis y otros cuidados de acuerdo a la respuesta individual al ejercicio. Asimismo es prioritario educar a la persona para prevenir hipoglucemias relacionadas con la práctica de actividad física, cuando reciben tratamientos con riesgo aumentado de desarrollarlas.

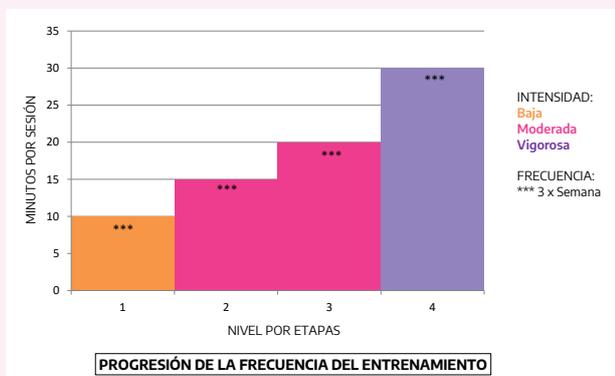
Actividad física



Prescripción de ejercicio para personas con DM2

Ejercicio aeróbico

Tipo	Actividades cíclicas, rítmicas, y prolongadas, que involucran grandes grupos musculares (ej.: caminar, pasear en bicicleta, correr, nadar, bailar, patinar etc.).
Intensidad	Moderada: métodos para valorar la intensidad de manera objetiva y subjetiva: FCmáx (64-76%), Escala de percepción del esfuerzo (RPE) o Escala de Borg (12-13) y el Test del habla o <i>Talk Test</i> (se puede hablar pero no cantar) (véase glosario) [280].
Duración	150 minutos por semana de ejercicio moderado, en episodios de al menos 10 minutos de duración, con el objetivo de lograr 30 o más al día (no superando los 75 minutos diarios).
Frecuencia	Desde un mínimo de 3 veces por semana, con no más de 2 días consecutivos sin ejercicios, hasta 7 veces a la semana.
Progresión	<p>La mayoría de los adultos con DM2 debería iniciar con ejercicios de intensidad moderada. Luego, con el tiempo, las actividades pueden dar progreso en intensidad, frecuencia y duración (Gráficos A y B).</p> <p>Dependiendo el nivel inicial de la persona se puede realizar una progresión modificando las dimensiones de frecuencia y duración de las sesiones en función de las necesidades y de las respuestas de adaptación al ejercicio. Es así como se pueden plantear diferentes etapas. Una primera etapa con una duración más corta de 5-10 minutos por sesión, una segunda etapa de 15 minutos, una tercera etapa en la que se puede proponer una meta de 20 y finalmente una cuarta etapa en la que las sesiones podrían llegar a los 30 minutos recomendados o más de actividad física al día (Gráfico A) [281].</p>



Progresión continuación

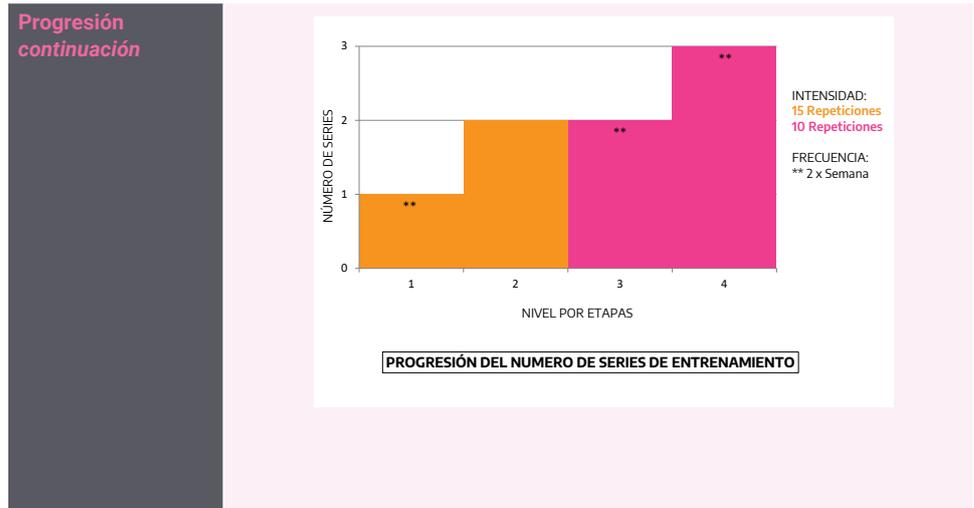
En cuanto a la progresión de la frecuencia del entrenamiento:

En una primer etapa se podría iniciar con tres sesiones por semana a baja intensidad, luego en la etapa siguiente, continuar con tres sesiones a intensidad baja pero aumentar la duración de la sesión, en una tercer etapa se podría agregar un estímulo más a la semana (4 sesiones), y modificar la intensidad o duración del entrenamiento dependiendo del participante. Finalmente, ya en una cuarta etapa aumentar la frecuencia a cinco estímulos semanales (Gráfico B).

Nivel por Etapas	Intensidad	Frecuencia	Minutos por Sesión
1	Baja	3 x Semana	10
2	Baja	4 x Semana	15
3	Moderada	5 x Semana	20
4	Moderada	5 x Semana	30

Ejercicios para el desarrollo de la resistencia muscular:

Tipo	Ejercicios que involucren grandes grupos musculares donde la carga sea el propio peso del cuerpo o pesos externos (como mancuernas, elásticos, barras o máquinas para hacer ejercicio).
Intensidad	Moderada: 50-69% de 1RM (1RM es el peso máximo que se puede utilizar para realizar una sola repetición de un ejercicio). Intensa o vigorosa: 70-84% de 1RM. En la escala de Borg, la intensidad moderada sería identificada como una actividad “un poco dura” que equivale a 12-13 del valor, y la intensidad vigorosa entre actividad “dura” y “muy dura” que equivalen a un valor de entre 14 y 17 (véase glosario) [280,282].
Repeticiones	A intensidad moderada, de 10 a 15 repeticiones, progresando hacia intensidad vigorosa de 6 a 8 repeticiones.
Series	De 1 a 3, con pausas.
Pausas	2 a 3 minutos para una recuperación completa. Se puede utilizar este tiempo para la ejercitación de otro grupo muscular.
Duración	Cada sesión debe incluir al menos de 8 - 10 ejercicios completos.
Frecuencia	Mínimo 2 sesiones por semana, donde se estimulen todos los grandes grupos musculares. Para cada grupo muscular se debe mantener un período de recuperación de al menos 48 horas. Es decir, 2-3 sesiones por semana, en días no consecutivos.
Progresión	En individuos que recién se inician en la actividad, se sugiere comenzar con ejercicios de intensidad menor, tal que puedan completar 15 repeticiones antes de la fatiga. Por ejemplo; en semana 1, solo se realiza una serie de 15 repeticiones de cada ejercicio, en dos días no consecutivos. Durante la semana 2, se repiten los ejercicios con la misma intensidad, pero se agrega una segunda serie. En la semana 3, la carga aumenta hasta que el participante pueda completar de 8-12 repeticiones antes de la fatiga. Ya en la semana 4, se agrega la tercera serie del ejercicio. De esta manera, el individuo alcanza el mínimo aconsejado para el entrenamiento de resistencia (Gráfico C)[283]. Tener en cuenta que la progresión dependerá de la respuesta al entrenamiento de cada persona.



Ejercicios de flexibilidad y equilibrio:

Tipo	<p>Flexibilidad: estiramientos que involucren articulaciones y grandes masas músculo-tendinosas.</p> <p>Equilibrio: estático y dinámico, principalmente usando la parte inferior del cuerpo.</p>
Intensidad	<p>Estirar hasta el punto de tensión o ligera molestia.</p> <p>Ejercicios de equilibrio del propio cuerpo en diferentes posiciones, variando los apoyos y los estímulos.</p>
Duración	<p>Flexibilidad: 10-30 segundos, 2-4 repeticiones cada ejercicio.</p> <p>Equilibrio: su entrenamiento puede ser de cualquier duración.</p>
Frecuencia	<p>Flexibilidad: un mínimo de 2-3 sesiones por semana.</p> <p>Equilibrio: un mínimo de 2-3 sesiones por semana.</p>
Progresión	<p>Se continúa trabajando en flexibilidad y equilibrio, progresando el avance hacia mayores tiempos de duración de los ejercicios y/o mayor frecuencia de las sesiones.</p> <p>El Yoga y el Tai chi pueden ser incluidos, según las preferencias del participante, como disciplinas adicionales para aumentar la flexibilidad, el equilibrio y la fuerza.</p>

Cuidados para las personas con DM2 que realizan ejercicio

Cuidados generales para la realización de ejercicio y actividad física

- Hidratación adecuada antes, durante y después del ejercicio.
- Entrada en calor al comienzo del ejercicio y elongación al finalizar..
- Usar calzado y medias adecuadas para prevenir lesiones en los pies.
- Mantener un horario de práctica regular, creando un hábito.
- Evitar las horas de máxima temperatura.
- Aumentar las actividades físicas de la vida cotidiana: como el uso de las escaleras (en lugar de ascensores), el transporte activo, los estiramientos y la jardinería, entre otras.
- Reducir e interrumpir el comportamiento sedentario prolongado.

Cuidados para personas con DM2 para la realización de ejercicio y actividad física

- Tratar de evitar aquellos deportes donde la actividad sea solitaria y sea difícil prestar ayuda inmediata.
- Los horarios ideales para realizar la actividad física son aquellos en los que la glucemia está más elevada: una hora después del desayuno, almuerzo, merienda o cena.
- Adecuada selección de calzado deportivo con capellada alta, de horma ancha y siempre con medias (blancas, de algodón, sin costuras o con costuras hacia afuera).

Cuidados para personas con DM2 que utilizan medicación con riesgo de hipoglucemias

Realizar un perfil de respuesta glucémica: automonitoreo glucémico, que podría incluir mediciones antes, durante y después del ejercicio, las primeras veces que se inicia la actividad física o se practica un nuevo tipo de deporte. Esto permitirá conocer la respuesta al ejercicio y adoptar, de acuerdo al resultado, las medidas necesarias para prevenir hipoglucemias (reducir dosis de medicación y/o ingerir HC).

Previo a la actividad:

- Identificarse como persona con diabetes.
- En algunos casos se pueden reducir las dosis de medicación previamente a la actividad.
- Se pueden ingerir carbohidratos, dependiendo de la duración y la intensidad del ejercicio[284,285].

Durante la actividad:

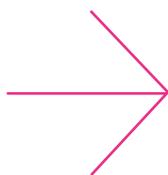
- Disponer de suplementos de hidratos de carbono de absorción rápida (bebidas azucaradas, sobres de azúcar para disolver en agua) y de absorción lenta (barra de cereal, pan, fruta, yogur, etc.).
- Si la persona nota signos o síntomas de hipoglucemia, debe detener la actividad, en condiciones ideales debería realizar una medición de glucosa capilar para confirmar el diagnóstico (glucosa < 70 mg/dl). Se recomienda consumir una sola dosis de azúcar simple que puede ser un vaso de gaseosa azucarada o un vaso de agua con tres cucharaditas de azúcar, o el equivalente a 15 g de glucosa. Realizar monitoreo de glucosa capilar a los 15 minutos, si persiste la hipoglucemia consumir otra dosis de azúcar simple. Posteriormente ingerir una colación rica en carbohidratos [286].

Cuidados para personas con dm2 que utilizan insulina

- Valorar reducción de dosis de insulina según duración, intensidad del ejercicio y respuesta individual
- Evitar el ejercicio durante la fase de máxima acción de la insulina .
- Otra estrategia para evitar las hipoglucemias es realizar “sprints o piques” breves (10 segundos) de máxima intensidad, al principio, al final o de forma intermitente durante un sesión de ejercicio de intensidad moderada.
- Realizar ejercicio de resistencia inmediatamente antes del ejercicio aeróbico también ayuda a reducir el riesgo de hipoglucemias.
- Comprobar el nivel de glucemia antes de iniciar el ejercicio. Con valores menores a 100 mg/dl consumir hidratos de carbono antes de empezar. Con valores mayores a 250 mg/dl asegurar niveles adecuado de hidratación. Evitar el ejercicio en presencia de malestar o signos de deshidratación (por ejemplo, aumento de la sed, náuseas, astenia intensa, visión borrosa o cefalea). Con valores iguales o mayores de 300 mg/dl postergar el ejercicio.
- Si el ejercicio es prolongado, evaluar la ingesta de HC durante la actividad.
- Los pacientes con tratamiento intensificado (que comprende la administración de insulina basal -NPH dos a tres veces al día, insulina detemir dos veces al día o insulina glargina/ degludec, una vez al día-, más insulina adicional de acción rápida en relación a las ingestas -insulina regular o análogos rápidos-) requieren mayor atención y seguimiento conjunto con experto en diabetes.
- Cada persona necesita conocer su propia respuesta al ejercicio mediante el control de la glucosa sanguínea, ya que el riesgo de hipoglucemia durante el mismo varía de unos a otros.

Manejo del ejercicio en presencia de complicaciones de la Diabetes Mellitus [284,285]

Complicación	Incremento del riesgo	Precauciones
Neuropatía periférica	Lesiones en los pies y osteoarticulares	Utilizar calzado adecuado y auto-examinarse los pies todos los días, especialmente luego de la actividad. Realizar actividades de bajo impacto (sin fase de vuelo, siempre un pie en apoyo). En presencia de lesiones en los pies debe restringir a actividad física sin carga de peso en los apoyos (ej. natación, bicicleta).
Neuropatía autonómica	Hipotensión luego del ejercicio físico, hipoglucemias desapercibidas.	Realizar una evaluación cardiovascular antes de comenzar a realizar actividad física. Evitar cambios bruscos de posición y temperatura, no zambullirse de cabeza a la pileta. Monitoreo frecuente de la glucemia (antes, durante y/o después del ejercicio) en quienes utilizan medicación con riesgo de hipoglucemias.
Nefropatía (albuminuria)	Falsos positivos de prueba de rastreo.	La actividad física puede aumentar de forma transitoria la excreción urinaria de proteínas. Por ello se aconseja evitar actividad física las 48 hs previas a la medición de albuminuria en orina.
Retinopatía	Retinopatía proliferativa. Hemorragia vítrea.	En presencia de retinopatía diabética proliferativa o retinopatía diabética no proliferativa severa, se contraindica la realización de actividad física aeróbica vigorosa o ejercicios de resistencia (maniobras de valsalva) y movimientos bruscos de la cabeza, hasta que la misma se trate y estabilice.
Macroangiopatía	Isquemia.	Realizar una evaluación cardiovascular antes de comenzar a iniciar la actividad física.



¿Cómo reducir el comportamiento sedentario y aumentar las oportunidades de actividad física diarias?

1. En el trabajo/ estudio/hogar:

Si el trabajo o estudio exigen que la persona permanezca mucho tiempo sentada es recomendable:

- Hacer interrupciones del comportamiento sedentario prolongado, con estrategias como: pararse en vez de mandar un mensaje a un compañero, usar el baño de otro piso, utilizar las escaleras, correr el tacho de basura lejos del escritorio, hacer reuniones intercalando momentos sentados y de pie.
- Sería ideal trasladarse desde y hacia el trabajo mediante transporte activo (caminata, bicicleta). Usar las instalaciones o participar a programas de ejercicios en el lugar de trabajo o estudio si están disponibles y hacer ejercicio aeróbicos de una duración mínima de 10 minutos.
- Las pausas activas también pueden ser de mucha utilidad, intentando que los ejercicios se ejecuten en posición de pie, realizar ejercicios de fortalecimiento muscular y de flexibilidad.

Si el trabajo y/o estudio exigen una actividad física de intensidad moderada o vigorosa (como caminatas continuas, levantar pesos, cavar o trabajos de construcción) durante al menos 10 minutos consecutivos, es deseable realizar ejercicios preparatorios y compensatorios de fortalecimiento muscular y estiramientos que cuiden la salud musculoesquelética. Las pausas activas con actividades como yoga, Tai chi, estiramientos globales, ayudan a prevenir trastornos músculo esqueléticos (como molestias, fatiga o dolores musculares).

Además, en el hogar, las tareas de limpieza, jardinería o mantenimiento, ayudan a sumar minutos de actividad física y evitar el comportamiento sedentario prolongado.

Videos recomendados para sumar minutos de actividad física y reducir el comportamiento sedentario:

- [Más activo más saludable: pausa activa](#)
- [Tu pausa activa](#)
- [Cuidados posturales](#)

2. Desplazamientos

Los desplazamientos desde y hacia el trabajo, el estudio, el supermercado, o la casa de familiares o amigos, se pueden utilizar como una oportunidad

para sumar minutos de actividad física (usando la bicicleta como medio de transporte, caminando o bien eligiendo las escaleras fijas en lugar del ascensor o las escaleras mecánicas).

Si el viaje es largo, se puede usar el transporte público y bajarse unas paradas antes, o ir en automóvil pero estacionarlo lejos. Todas estas son estrategias que ayudan a incorporar minutos de actividad física diarios.

Video recomendado para sumar minutos de actividad física y reducir el comportamiento sedentario:

→ [Más Activo Más Saludable: Pausa activa](#)

3. En el tiempo libre

El tiempo libre es una excelente oportunidad para dedicarle minutos a movernos, se pueden incluir actividades al aire libre, como caminatas, bicicleteadas, andar en patines, nadar, practicar algún deporte, hacer salidas a la montaña, esquiar, navegar, ir a bailar, entre otras. Además es un excelente momento para organizar el programa de entrenamiento.

Recordar siempre que cuantos más minutos, más beneficios.

Videos recomendados para sumar minutos de actividad física y reducir el comportamiento sedentario:

- [Uso correcto de los gimnasios al aire libre. Elípticos](#)
- [Uso correcto de los gimnasios al aire libre. Dorsalera multiuso](#)
- [Uso correcto de los gimnasios al aire libre. Dominadas y brazos](#)
- [Uso correcto de los gimnasios al aire libre. Prensa](#)
- [Video AF y embarazo](#)
- [Video AF rutina de abdominales](#)
- [Video AF rutina de estiramiento](#)
- [Video rutina de localizada](#)
- [Video rutina aeróbica](#)

Glosario específico de actividad física

- **Actividad física:** es el movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que genera un gasto de energía. Las actividades de intensidad menor o igual a 1,5 METS se consideran comportamiento sedentario, aquellas entre 1,6 y 2,9 actividades físicas de intensidad leve, de 3 a 5,9 METS de intensidad moderada, y de 6 o más de intensidad vigorosa [287].

- **Persona inactiva y persona activa:** persona inactiva o insuficientemente activa es aquella que no cumple con las recomendaciones de actividad física para la edad, mientras que persona activa o suficientemente activa es aquella que las cumple[288].
- **Comportamiento sedentario:** es cualquier actividad realizada por el individuo en posición sentada, reclinada o recostada con un gasto energético igual o menor a $\leq 1,5$ METS cuando está despierto [289].
- **Ejercicio físico:** es una subcategoría de la actividad física. Se define como la actividad física que se realiza de manera planificada, estructurada y repetitiva, diseñada especialmente para mejorar o mantener uno o más componentes de la aptitud física [287].
- **Aptitud física:** se refiere a un atributo que la persona posee y es definida como "la capacidad de llevar a cabo las tareas diarias con vigor y en estado de alerta sin cansancio excesivo y con suficiente energía para disfrutar de actividades de tiempo libre y responder a emergencias imprevistas". Incluye la resistencia cardiorrespiratoria, la condición musculoesquelética, la flexibilidad, el equilibrio y la velocidad de movimiento. Una manifestación fundamental de este atributo es la capacidad de moverse, por ejemplo, caminar, correr, subir escaleras y levantar objetos pesados.
 - **Aptitud cardiorrespiratoria:** es la capacidad de realizar ejercicios que comprometan grandes grupos musculares, a intensidades de moderadas a vigorosas durante períodos de tiempo prolongados.
 - **Aptitud musculoesquelética:** es la función integrada de fuerza, resistencia y potencia muscular para permitir la realización del trabajo.
- **Tipos de actividad física:** una forma común de describir el tipo de actividad física es especificar la actividad en discusión. Caminar, andar en bicicleta, practicar Tai chi, bailar, realizar actividades de jardinería o pasar la aspiradora son ejemplos de actividades específicas. Las actividades, de acuerdo al efecto fisiológico predominante se dividen en: actividades aeróbicas, de fortalecimiento muscular, de equilibrio y flexibilidad.
 - **Actividades aeróbicas:** incluyen cualquier actividad que pueda ser realizada a expensas del metabolismo oxidativo, el cual utiliza el oxígeno, como fuente principal para producir energía. Incluyen formas de actividad que se realizan durante el tiempo y con la intensidad suficiente para mantener o mejorar la capacidad cardiorrespiratoria de un individuo. Las actividades aeróbicas como caminar, andar en bicicleta, jugar al básquet, al fútbol o bailar, comúnmente requieren del uso de grandes grupos musculares.

- **Actividades de fortalecimiento muscular:** son aquellas que mantienen o mejoran la fuerza muscular (cuánta resistencia se puede superar), la resistencia (cuántas veces o por cuánto tiempo se puede vencer la resistencia) o la potencia (qué tan rápido se puede superar la resistencia). Los beneficios de este tipo de ejercicio son la mejora de la fuerza y la resistencia muscular, el aumento de la flexibilidad, el **aumento de la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa**, la mejoría en la composición corporal y la disminución de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

El trabajo muscular produce efectos beneficiosos sobre el control glucémico, que se mantienen de las 12 hasta las 72 horas posteriores a su realización.

Las actividades de fortalecimiento muscular incluyen comportamientos cotidianos, como llevar alimentos pesados, sacar nieve, levantar niños o subir escaleras, así como el uso de equipos de ejercicios, como máquinas de pesas, pesas libres o bandas elásticas.

- **Actividades de propiocepción y equilibrio:** son movimientos que trabajan sobre el control postural. Practicadas regularmente, mejoran la habilidad para resistir desequilibrios que pueden causar caídas mientras se camina, se está parado o sentado. Estar en equilibrio en un pie, hacer talón a la cola caminando, caminar sobre una línea delgada dibujada en el piso son algunos ejemplos de estas actividades.

- **Actividades de flexibilidad:** También conocido como stretching, mejora el rango de movimiento alrededor de una articulación. Incluye stretching dinámico, como el yoga y Tai chi, y stretching pasivo.

Tai chi y yoga combinan actividades de fuerza muscular, de propiocepción y equilibrio, actividades aeróbicas de baja intensidad y flexibilidad, todo en una sola actividad. Se basan en la relajación, la meditación y la espiritualidad. Se las conoce como actividades mente-cuerpo (*Body and Mind*)[290].

- **Duración:** tiempo durante el cual se debería realizar la actividad o ejercicio. Suele estar expresado en minutos.
- **Frecuencia:** número de veces que se realiza un ejercicio o actividad. Suele estar expresado en sesiones, episodios, o tandas por semana.
- **Intensidad:** (Ritmo y nivel de esfuerzo que conlleva la actividad) Grado en que se realiza una actividad, o magnitud del esfuerzo necesario para realizar una actividad o ejercicio.

→ **Intensidad absoluta vs. intensidad relativa:** la primera se relaciona más con la actividad y la segunda con el nivel de esfuerzo que esta genera en cada persona en particular [291].

- Intensidad absoluta:

Es la cantidad de energía utilizada para realizar cualquier actividad física. Puede ser medida en **MET, Kcal, o VO2**. La unidad de medida mayormente utilizada es MET.

Todas las actividades están tabuladas para conocer la energía utilizada en MET para la población adulta, niños, niñas y jóvenes entre 6-18 años. Puede ser dividida en categorías:

1) Actividades de intensidad vigorosa: requieren 6 MET o más.

Ej.: caminar muy rápido (7,2 a 8 km/h), correr, llevar objetos pesados o participar en clases aeróbicas.

2) Actividades de intensidad moderada: requieren 3 a 5,9 MET.

Ej.: caminar a 4,8-6,4 km/h, pasar el trapo de piso o rastrillar el césped.

3) Actividades de intensidad leve: utilizan entre 1,6 y 2,9 MET.

Ej.: caminar paseando (3,2 km/h), cocinar, etc.

Toda actividad física que se realiza con una intensidad menor a 1,5 MET se engloba en lo que se conoce como comportamiento sedentario [292].

- Intensidad relativa:

Se refiere a la facilidad o dificultad con la que una persona realiza una actividad física. Tiene una base fisiológica y se monitorea con métodos objetivos: entre los más utilizados encontramos el porcentaje del consumo de oxígeno máximo (**VO2 máx**) y el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima teórica (**FCmáxT**).

FCmáxT:

La intensidad moderada se logra con un rango de 64 a 76% de la FCmáxT, y estos valores se recomiendan para obtener efectos sustanciales en los parámetros de salud [281].

El método del porcentaje de la FCmáx se basa en multiplicar la FCmáx por los porcentajes recomendados para entrar en el intervalo de intensidad moderada (por 0,64 y 0,76) para determinar el límite máximo y mínimo de frecuencia cardíaca durante el ejercicio.

Para determinar el valor de FCmáx, se puede estimar de manera indirecta mediante una fórmula o medir de manera directa durante una prueba de esfuerzo. Si bien para estimar el valor de FCmáx se utiliza comúnmente la ecuación "220 - edad", existen otras propuestas validadas que incluyen las influencias asociadas con el envejecimiento y el género que explican mejor esta variabilidad [293–296].

Por ejemplo, usando la fórmula que propone Gellish [293]:

Para una persona de 51 años de edad que quiere realizar una actividad física de moderada intensidad el cálculo sería el siguiente:

$$FC_{\text{máx}} = 206,9 - (0,67 \times 51) = 173$$

$$\text{Rango menor (64\%): } 0,64 \times 173 = 111$$

$$\text{Rango superior (76\%): } 0,76 \times 173 = 131$$

Por lo tanto, esta persona debería mantenerse entre las 111 y 131 pulsaciones por minuto al realizar ejercicio.

Otra forma, como hemos planteado anteriormente (menos precisa, pero más simple) de calcular la $FC_{\text{máx}}$ es la estimación de la constante 220 menos la edad.

Ecuación simplificada para determinar la $FC_{\text{máx}}$:
 $FC_{\text{máx}}: 220 - \text{edad}$

También se puede estimar la intensidad relativa con métodos subjetivos, que nos permitan evaluar la percepción individual acerca de cuán intensa/difícil es realizar una actividad. Los métodos subjetivos más utilizados para determinar la intensidad deseada son: **Escala de percepción del esfuerzo (RPE por sus siglas en inglés) o de Borg y Test del habla o Talk Test:**

→ **Escala de percepción del esfuerzo (RPE) o de Borg:**

Consiste en una escala que utiliza un código numérico para determinar el nivel de esfuerzo e intensidad del ejercicio durante una sesión de entrenamiento. El rango más utilizado suele ser de 6-20 [297].

Puntuación	Valoración del esfuerzo
6	Muy, muy ligero
7	
8	
9	Muy ligero
10	
11	Moderado
12	
13	Algo duro
14	
15	Duro
16	
17	Muy duro
18	
19	Muy, muy duro
20	Máximo, extenuante

→ **Test del habla o Talk Test:**

Consiste en hablar durante toda la ejecución del ejercicio, para así, determinar luego la intensidad del mismo[298].

- **LEVE:** se puede mantener una conversación de manera continuada durante un largo período de tiempo. Se puede hablar y cantar.
- **MODERADO:** no se puede mantener una conversación continua, hay pausas, con necesidad de ir tomando oxígeno más a menudo. Se puede hablar pero no cantar.
- **VIGOROSO:** No se puede hablar ni cantar, sólo emitir monosílabos. Se tiene dificultad para hablar.

Integrantes del grupo desarrollador de la guía

Equipo elaborador

Coordinación general

Julieta Lorena Méndez. Médica, Universidad de Buenos Aires (UBA). Especialista en Medicina Interna (UBA) y Nutrición (UBA). Especializada en Diabetes. Maestría en Efectividad Clínica (UBA). **María Alejandra Alcuaz.** Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Docente de la Diplomatura en Altos Estudios en Diabetes Mellitus de la Universidad Nacional de San Martín (UNSAM).

Coordinación metodológica

Brunilda Casetta. Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Magister en Efectividad Clínica (UBA). Maestría en Planificación y Evaluación de Políticas Públicas (UNSAM). Maestría en Educación Médica, Universidad Nacional de Tucumán (UNT) e Instituto Universitario CEMIC (IUC).

Expertos en diabetología

Julieta Lorena Méndez. Lucía Fiorella Poggio. Médica (UBA). Especialista en Medicina Interna (UBA) y Geriátría. Especializada en Diabetes. **Liliana Estela Medvetzky.** Médica (UBA). Especialista en Nutrición. Posgrado en Diabetología.

Expertos en Metodología de la Investigación

Bruno Rafael Boietti. Médico (UBA). Especialista en Medicina Interna y Geriátría (UBA), Magister en Investigación Clínica, Instituto Universitario Hospital Italiano (IUHI). **Ximena López Mujica.** Médica (UBA). Maestría en Efectividad Clínica (UBA). Curso taller *Evidence-Based Clinical Practice Workshop McMaster University*. **Mariana Latorraca.** Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Maestría en Salud Pública, Universidad Nacional de Rosario.

Potenciales usuarios

María Alejandra Alcuaz. Brunilda Casetta. Marina Laura Vidal. Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Diplomada en Telesalud, Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud de México.

Colaboraciones temáticas

Realizaron colaboraciones temáticas: el Programa Nacional de Envejecimiento Activo y Salud para los Adultos Mayores-ProNEAS, el Programa Nacional de Alimentación Saludable y Prevención de Obesidad y el Programa Nacional de Lucha contra el Sedentarismo. **Fernanda Miccoli.** Lic. en Actividad Física y Deporte por la Universidad de Flores (UFLO). Especialista en Actividad Física adaptada a la Salud (UBA). **Andrea Bustos.** Lic. en Nutrición. Diplomatura en Nutrición Vegetariana y Vegana. **Magdalena Bugge.** Lic. Sociología (UBA). Especialista en Educación y Promoción de la Salud.

Redacción

Brunilda Casetta, María Alejandra Alcuaz, Marina Laura Vidal, Lucía Fiorella Poggio, Julieta Lorena Méndez, Mabel Moral.

Panel interdisciplinario de consenso

Se convocó a representantes de la Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas (AADYND), Asociación Diabetes Argentina (ADA), Asociación para el Cuidado de la Diabetes en Argentina (CUI.D.AR.), Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA), Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Federación Argentina de Diabetes (FAD), Federación Argentina de Medicina General (FAMG), Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG), Liga Argentina de Protección al Diabético (LAPDI), Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátrica (SAGG), Sociedad Argentina de Medicina (SAM), Sociedad Argentina de Medicina Familiar y Rural (SAMFUR), Sociedad Argentina de Medicina Interna General (SAMIG), Sociedad Argentina de Nutrición (SAN) y líderes de opinión. De esta manera, se conformó un panel interdisciplinario de consenso con veintiocho miembros provenientes de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas, instituciones y regiones del país (por orden alfabético).

Hugo Catalano

Representante Sociedad de Medicina Interna General (SAMIG). Presidente. Médico. Jefe del Servicio de Clínica Médica Hospital Alemán, centro afiliado Red Cochrane Iberoamericana y *National partner of the Macgrade Centre*. Miembro Grupo GRADE. Profesor adjunto de Medicina Interna y Subdirector de la Carrera de Médico Especialista Universitario en Evaluación de Tecnología Sanitarias, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Lucio Criado

Representante Sociedad Argentina de Medicina. Presidente. Médico. Especialista en Clínica Médica, Academia Nacional de Medicina (ANM). Prof. Posgrado Diabetes y Metabolismo, Universidad Católica Argentina (UCA). Prof. Posgrado Diabetes Universidad Nacional del Litoral. Director Médico Obra Social de Farmacéuticos y Bioquímicos. Magister en Farmacopolítica.

Luis De Loredo

Representante Asociación Civil de Diabetes Argentina (ADA). Presidente honorario. Médico. Especialista en Medicina Interna y Clínica Médica. Especializado en diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). Consultor de Servicios de Diabetes del Hospital Privado de Córdoba. Director de la Diplomatura en Diabetes del Instituto Universitario para las Ciencias Biomédicas de Córdoba.

Guillermo Dieuzeide

Doctor en Medicina (UBA). Especialista en Endocrinología. Jefe de servicio de Endocrinología y Diabetes del Hospital Ntra. Sra. del Carmen Chacabuco, Bs. As. Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Diabetes. Vocal de la Comisión Directiva de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Docente de la Universidad Favaloro.

María Teresa Enrico

Representante Liga Argentina de Protección al Diabético (LAPDI). Coordinadora Médica. Médica UBA. Especialista en Nutrición. Médica de planta Unidad Nutrición Hospital de Gastroenterología "Dr. C. Bonorino Udaondo". Referente del Programa de Prevención y Asistencia a la Diabetes CABA.

Mariana Funes Molineri

Licenciada en Psicología (UBA). Magister de la Universidad de Buenos Aires en Psicología Educativa en la interfase salud-educación. Miembro de la Sociedad Interamericana de Psicología. Profesora Adjunta Facultad de Psicología (UBA). Directora de la Maestría en Análisis y Gestión Organizacional, Universidad de Belgrano.

- Juan José Gagliardino **Representante Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA).** Médico. Doctor en Medicina, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Profesor Consulto de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP. Investigador Superior Emérito del CONICET. Maestro de la Diabetología otorgado por la Sociedad Argentina de Diabetes. Director del Curso de Posgrado de Prevención y tratamiento de la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular (DIFAR) de la UNLP y de la Universidad de Indiana (USA).
- Lucas Gene **Representante Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG).** Médico. Especialista en Medicina Familiar y General. Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra de Medicina Familiar (UBA). Director Médico Centro Médico de Atención Primaria OSPeCon.
- Solange Houssay Médica. Especialista Universitaria en Nutrición y Clínica Médica. Médica de Planta de la Unidad Nutrición del Hospital General de Agudos "José María Ramos Mejía". Docente Adscripta de la Cátedra de Nutrición (UBA). Coordinadora de los comités de Trabajo: Hipertensión Arterial, Diabetes y otros Factores de Riesgo; y Neuropatía Diabética de la SAD.
- Karin Kopitowski Médica. Especialista en Medicina Familiar. Jefe del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Directora del Departamento de Investigación del Instituto Universitario Hospital Italiano. Profesora adjunta Universidad Nacional de La Matanza.
- Silvia Lapertosa **Representante Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE). Profesor Titular Nutrición y Educación para la Salud.** Médica. Servicio de Endocrinología Nutrición y Diabetes Hospital "José Ramón Vidal" Corrientes. Subdelegada Argentina Asociación Latinoamericana de Diabetes. Vicepresidente Sociedad Argentina de Diabetes.
- Gabriel Lifterof **Representante Federación Argentina de Diabetes (FAD). Director del comité científico y ex-presidente.** Médico. Especialista en Medicina Interna (AMA) y en Medicina Familiar (AMA). Magister en Diabetología, Universidad del Salvador (USAL). Jefe de Unidad de Diabetología Hospital Santamarina, Monte Grande. Miembro del comité ejecutivo de la International Diabetes Federation (IDF), Región Sud América y Centro América (SACA).
- María Amelia Linari **Representante Asociación para el Cuidado de la Diabetes en Argentina (CUI.D.AR.).** Médica. Especialista en Nutrición (UBA), Magister en Diabetes (USAL), Magister en Epidemiología, Gestión y Políticas en Salud, Universidad Nacional de Lanús (UNLA). Coordinadora de la sección de Endocrinología y Nutrición de la Unión Obrera Metalúrgica (UOM), Vicente López.
- Eva López González **Representante Sociedad Argentina de Nutrición (SAN).** Médica. Especialista en Nutrición (UBA). Especialista en Clínica Médica. Directora de la Revista de Actualización en Nutrición. Directora de Diplomatura en Altos Estudios en Diabetes Mellitus de la Universidad Nacional de San Martín.

- María Cecilia Martinelli **Representante Asociación Argentina de Nutricionistas y Dietistas Nutricionistas (AADYND).** Licenciada en Nutrición (UBA). Docente en la carrera de Licenciatura en Nutrición de la Universidad de Belgrano.
- Daniela Moraes Morelli Licenciada en Enfermería, Universidade Estadual Paulista (UNSEP). Magister en Efectividad Clínica (UBA). Lic. Tecnología Sanitaria (UNESP). Docente en Investigación, Universidad Austral. Miembro vocal Comité de Ética en Investigación Región V, Provincia de Buenos Aires.
- Emilio Arturo Nader Médico. Especialista en Endocrinología. Especializado en Diabetes (SAD). Jefe de Servicio de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo y Director de la residencia de Endocrinología, Hospital Centro de Salud "Zenón Santillán". Profesor Adjunto del Departamento Biomédico (Or. Fisiología) Facultad de Medicina (UNT).
- Verónica Ojeda Heredia Médica. Especialista en Medicina Interna. Especialista Universitaria en Diabetología. Docente Universitaria en Ciencias de la Salud. Jefa del servicio de Diabetología Hospital Nacional de Clínicas Universidad Nacional de Córdoba.
- Marcelo Pechieu **Representante Sociedad Argentina de Medicina Familiar, Urbana y Rural (SAM-FUR). Vicepresidente.** Médico. Especialista en Medicina Familiar. Docente Asociado del Dpto. de Medicina Familiar (UBA).
- Martín Rodríguez **Representante Sociedad Argentina de Diabetes (SAD).** Médico. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Diabetes y Nutrición. Profesor titular de Endocrinología Metabolismo y Nutrición Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Cuyo.
- María Isabel Rosón Licenciada en Nutrición. Doctora de la UBA Área Nutrición. Integrante de la Sección Manejo Nutricional de la División Nutrición Hospital de Clínicas "José de San Martín", Sector de Diabetes Tipo 1 y Tipo 2. Docente de la carrera de Médicos Especialistas en Nutrición (UBA).
- Hugo Sanabria Médico. Especialista en Cardiología. Jefe de la Unidad de Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Docente de la Universidad Favaloro y Universidad del Salvador. Director del Consejo Cardiometabólico de la Sociedad Argentina de Cardiología.
- Isaac Sinay Médico. Especialista en Endocrinología. Asesor de la Unidad de Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Ex Jefe de la Unidad Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires y del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Francés. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes, de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo y de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología.
- Natalia Soengas **Representante Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátría.** Médica Especialista en Clínica Médica y en Geriátría. Directora del Curso Superior de Medicina Geriátrica de la SAGG-AMA. Docente de la Lic. Universitaria de Enfermería Instituto Universitario de la Policía Federal Argentina.

Pablo Tesolin **Representante Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG).** Médico de Familia. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Miembro de la Comisión directiva Asociación Metropolitana de Medicina Familiar (AMMF).

Gladys Vairetta **Representante Asociación Argentina de Nutricionistas y Dietistas Nutricionistas (AADYND).** Licenciada en Nutrición. Coordinadora docente del Posgrado Desafíos en Diabetes y de la Maestría en Diabetes. Universidad Dr. René Favaloro. Jefa de Nutrición y Dietética. Sanatorio Juncal. Temperley. Provincia de Buenos Aires.

Erica Witman Médica (UBA). Especialista en Nutrición y Diabetología. Diplomada en Cicatrización de heridas de la Asociación Interdisciplinaria Argentina de Cicatrización de Heridas (AIACH). Médica de Planta, Consultorio de Úlceras y Pie Diabético, Hospital Gobernador Centeno, General Pico, La Pampa.

Adrián Zelayeta **Representante Federación Argentina de Medicina General (FAMG).** Médico. Especialista en Medicina General. Docente de Grado y Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Titular de Cátedra de Salud Ambiental, Universidad Nacional de La Plata. Ex Director de Enfermedades Crónicas no Transmisibles del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Miembro de la Asociación de Medicina General de la Provincia de Buenos Aires.

Tanto los integrantes del panel como las asociaciones dieron su aval al documento.

Participaron en alguna etapa de la elaboración

Omar Larroza (Médico Cirujano UNNE, Maestría en Oftalmología Universidad Católica de Salta, Master en Política y Gestión Universitaria Universitat de Barcelona, Decano de la Facultad de Medicina UNNE período 2014-2018 y 2018-2022), **Gabriela Fernanda De Roia** (Doctora en Ciencias del Ejercicio Físico y del Movimiento Humano, Facultad de Ciencias Motoras de Verona, Italia; Lic. en Fisiología del Trabajo Físico, UNSAM; Prof. en Educación Física, Instituto Superior de Educación Física Prof. Federico W. Dickens), **Lisandro García** (Médico, Especialista en Gastroenterología y Nutrición, Docente de la 1° Cátedra de Nutrición de UBA), **Graciana Alessandrini** (Médica, Especialista en Medicina Interna y Geriátrica, Miembro Titular de la Comisión Directiva de la SAGG, Miembro de la Academia Latinoamericana del Adulto Mayor), **Sandra Nieves Imbelloni** (Técnica en Salud, Alimentación y Actividad Física), **Claudia Jaroslavsky** (Médica UBA, Especialista en Neurología; Maestría en Gestión de Servicios Gerontológicos y Profesora Universitaria, Universidad Isalud), **Verónica Risso Patrón** (Lic. en Nutrición, UBA, Magister en Diseño y Gestión de Políticas y Programas Sociales, Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales), **Roberto Ramón Robledo** (Licenciado en Kinesiología y Fisiatría, profesor de Educación Física).

Revisores externos

María Noble: Médica. Especialista en Medicina Interna y en Medicina Interna General. Asesora de la Secretaría Técnico Médica del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados, para su Plan de Atención Médica Integral (PAMI). Directora del Curso de Atención Primaria en Medicina Interna y del Programa de Educación Médica Continua de la Sociedad Argentina de Medicina Interna General (SAMIG). **María Lidia Ruiz Morosini:** Médica (UBA). Especialista en Me-

dicina Familiar. Especializada en Diabetes (SAD). Directora de la Diplomatura de Educador en Diabetes y ECNT de la Universidad de San Martín, Bs. As. Coordinadora del Curso de Tecnologías (SAD). Ex-miembro del Comité Consultor de Educación de la Federación Internacional de Diabetes. Docente de las Maestrías de Diabetes de la USAL, Universidad Austral y Posgrado Diabetes Universidad del Comahue y UCA.
Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica

Panel Federal de Implementación

Buenos Aires: Dra. Mónica Padró, Dra. Gabriela Medek y Dra. María Cecilia Holubeyz. **Catamarca:** Lic. Patricia Perricone y Dr. Jorge Omar Rios. **Chaco:** Dra. Mariana Ojeda. **Chubut:** Dra. Silvia Ybañez. **Ciudad Autónoma de Buenos Aires:** Dra. Marcela Aranguren y Dra. Silvana Milrad. **Córdoba:** Dra. Marcela Mías. **Corrientes:** Dr. Mario Rodríguez. **Entre Ríos:** Lic. Pamela Vesco. **Formosa:** Lic. María Rosa Arguello. **Jujuy:** Dra. María Verónica Llapur y Dra. Lidia Alicia Lage. **La Pampa:** Dra. Paula V. Gómez y Dra. Analía Boffelli. **La Rioja:** Dra. Natalia Miranda. **Mendoza:** Dra. Rosa Ibarra y Dra. María Estela Charparin. **Misiones:** Dra. Elizabet Méndez. **Neuquén:** Dra. Romina Luján. **Río Negro:** Lic. Agustina Salgado y Dr. Carlos Tassara. **Salta:** Dra. Silvia Saavedra. **San Juan:** Dra. Laura Otiñano y Dra. Cecilia Bufaliza. **San Luis:** Dra. Sandra de la Vega y Lic. Valeria Soledad Lucero. **Santa Cruz:** Dra. Silvana Pramparo y Dr. Pablo Ruiz. **Santa Fe:** Dra. Gabriela Sosa. **Santiago del Estero:** Dr. Omar Abdalla. **Tierra del Fuego:** Dra. Mariana Alamo y Dra. Ana Parada. **Tucumán:** Dra. Cristina du Plessis.

Diseño

María Laura Carnelli: Licenciada en Diseño, Universidad de Palermo. Diseñadora gráfica, Instituto de Diseño de Caracas. Posgrado en Dirección Gerencial de la Facultad de Ciencias Empresariales, Universidad Austral. Diplomada en Feminismo, Trabajo y Políticas Públicas, ATE - FiloUBA. Trabaja en el Área Producción de Contenidos e Información de la Dirección Nacional de Fortalecimiento de los Sistemas Provinciales, Secretaría de Equidad en Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

Bibliografía

Bibliografía

1. Santero M, Morelli D, Nejamis A, Gibbons L, Irazola V, Beratarrechea A. Using mHealth strategies in a Diabetes Management Program to improve the quality of care in Argentina: Study design and baseline data. *Prim Care Diabetes*. 2018 Dec;12(6):510–6.
2. Lin P-J, Kent DM, Winn A, Cohen JT, Neumann PJ. Multiple chronic conditions in type 2 diabetes mellitus: prevalence and consequences. *Am J Manag Care*. 2015 Jan 1;21(1):e23–34.
3. OMS | Informe mundial sobre la diabetes. 2016 Apr 26 [cited 2019 Sep 23]; Available from: who.int/diabetes/global-report/es/
4. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition 2019; Available from: diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf
5. Deis | Dirección de Estadísticas e Información de Salud [Internet]. [cited 2019 Sep 23]. Available from: <http://www.deis.msal.gov.ar>
6. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo [Internet]. Argentina.gob.ar. [cited 2019 Sep 23]. Available from: msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf
7. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013 Dec;1(6):e339–49.
8. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013 Dec;1(6):e339–49.
9. SAD. Recomendaciones sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Pie Diabético [Internet]. diabetes.org.ar. [cited 2019 Sep 21]. Available from: diabetes.org.ar/images/Opiniones/Recomendaciones-Pie-Diabético.pdf

10. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Embil JM, Albalawi Z, Bowering K, Trepman E. Foot Care. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S222–7.
11. Marinovich S, Lavorato C, Bisigniano L, Hansen Krogh D, Celia E, Tagliafichi V, Rosa Diez G, Fayad A, Haber V: Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2017. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina. 2018 [Internet]. [cited 2019 Sep 25]. Available from: san.org.ar/2015/docs/registros/2018/REGISTRO_ARGENTINO_DIALISIS_CRONICA_2017_VERSION_COMPLETA.pdf
12. World Health Organization. *Who Handbook for Guideline Development*. 2015. 178 p.
13. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). *Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación* [Internet]. P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Available from: Publicación Original: gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html
14. OPS. *Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas* [Internet]. Available from: iris.paho.org
15. *Guías alimentarias para la población Argentina* [Internet]. Argentina.gov.ar. [cited 2019 Sep 19]. Available from: msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001007cnt-2017-06_guia-alimentaria-poblacion-argentina.pdf
16. *Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en adultos* [Internet]. Argentina.gov.ar. [cited sep 19. 2019]. Available from: msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000971cnt-2017-06_guia-practica-clinica_obesidad.pdf
17. *Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco* [Internet]. Argentina.gov.ar. [cited 2019 Sep 19]. Available from: msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000072cnt-2017-08_guia-tratamiento-adiccion-tabaco.pdf
18. *Garantía de Calidad de la Atención Médica* [Internet]. Argentina.gov.ar. 2017 [cited 2019 Nov 7]. Available from: argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica

19. Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, Hu G, Chen L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S. adults by gender and race: NHANES 1999-2010. *PLoS One*. 2014 May 22;9(5):e97865.
20. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia [Internet]. 2016; Available from: gpc.minsalud.gov.co
21. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes*. 2009 Mar;1(1):9–17.
22. Wright LA-C, Hirsch IB. The Challenge of the Use of Glycemic Biomarkers in Diabetes: Reflecting on Hemoglobin A1C, 1,5-Anhydroglucitol, and the Glycated Proteins Fructosamine and Glycated Albumin. *Diabetes Spectr*. 2012 Aug 1;25(3):141–8.
23. WHO. Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. 2018; Available from: who.int/diabetes/publications/guidelines-diabetes-medicines/en/
24. Guía de Práctica Clínica para el Manejo Ambulatorio (Promoción, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento) del Adulto con Diabetes Mellitus Tipo 2. OPS/OMS-Secretaría de Salud de la República de Honduras. 2015 Dec;1:266.
25. Type 2 diabetes in adults: management | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Nov 30]; Available from: nice.org.uk/guidance/ng28
26. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Feb 21;166(4):279–90.
27. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(1):S1–325.
28. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Internet]. 2017;154. Available from: sign.ac.uk

29. Type 2 diabetes: prevention in people at high risk | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Apr 7]; Available from: nice.org.uk/guidance/ph38
30. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA, et al. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2018 Apr 17;168(8):569–76.
31. Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(6):813–23.
32. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Figuls MR i., Metzendorf M-I, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017; Available from: dx.doi.org/10.1002/14651858.cd003054.pub4
33. Florez H, for the Diabetes Prevention Program Research Group, Pan Q, Ackermann RT, Marrero DG, Barrett-Connor E, et al. Impact of Lifestyle Intervention and Metformin on Health-Related Quality of Life: the Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *J Gen Intern Med*. 2012;27(12):1594–601.
34. Pan X-R, -R. Pan X, -W. Li G, -H. Hu Y, -X. Wang J, -Y. Yang W, et al. Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537–44.
35. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemmiö K, 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(9548):1673–9.
36. Lily M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2009 Apr;55(4):363–9.
37. Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(8):948–64.

38. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: Metformin Treatment in Persons at Risk for Diabetes Mellitus. *Am J Med.* 2008;121(2):149–57.e2.
39. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403.
40. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009 Nov 14;374(9702):1677–86.
41. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. 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 Jan;27(1):155–61.
42. 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 Apr;35(4):731–7.
43. de Jong L, Härmark L, van Puijenbroek E. Time course, outcome and management of adverse drug reactions associated with metformin from patient's perspective: a prospective, observational cohort study in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 May;72(5):615–22.
44. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med.* 2000 May 8;160(9):1321–6.
45. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008 May 17;336(7653):1106–10.
46. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2010 Apr;42 Suppl 1:S3–36.
47. Jansson SPO, Andersson DKG, Svärdsudd K. Mortality and cardiovascular disease outcomes among 740 patients with new-onset Type 2 diabetes detected by screening or clinically diagnosed in general practice. *Diabet Med.* 2015;33(3):324–31.

48. Feldman AL, Griffin SJ, Fhärm E, Norberg M, Wennberg P, Weinehall L, et al. Screening for type 2 diabetes: do screen-detected cases fare better? *Diabetologia*. 2017 Nov;60(11):2200–9.
49. Simmons RK, Griffin SJ, Lauritzen T, Sandbæk A. Effect of screening for type 2 diabetes on risk of cardiovascular disease and mortality: a controlled trial among 139,075 individuals diagnosed with diabetes in Denmark between 2001 and 2009. *Diabetologia*. 2017 Nov;60(11):2192–9.
50. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2007 May;11(17):iii – iv, ix – xi, 1–125.
51. Schuetz CA, Alperin P, Guda S, van Herick A, Cariou B, Eddy D, et al. A standardized vascular disease health check in europe: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2013 Jul 15;8(7):e66454.
52. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, et al. Early Detection and Treatment of Type 2 Diabetes Reduce Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Simulation of the Results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1449–55.
53. Gillett M, Brennan A, Watson P, Khunti K, Davies M, Mostafa S, et al. The cost-effectiveness of testing strategies for type 2 diabetes: a modelling study. *Health Technol Assess*. 2015 May;19(33):1–80.
54. Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2010 Apr 17;375(9723):1365–74.
55. Simmons RK, Rahman M, Jakes RW, Yuyun MF, Niggebrugge AR, Hennings SH, et al. Effect of population screening for type 2 diabetes on mortality: long-term follow-up of the Ely cohort. *Diabetologia*. 2011 Feb;54(2):312–9.
56. Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, et al. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: Which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? *Arch Intern Med*. 2010 Jan 11;170(1):27–40.
57. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Nov;380(9855):1741–8.

58. Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015 Jun 2;162(11):765–76.
59. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2011 Jul;378(9786):156–67.
60. Simmons RK, Griffin SJ, Witte DR, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbæk A. Effect of population screening for type 2 diabetes and cardiovascular risk factors on mortality rate and cardiovascular events: a controlled trial among 1,912,392 Danish adults. *Diabetologia.* 2017 Nov;60(11):2183–91.
61. Adriaanse MC, Snoek FJ. The psychological impact of screening for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006 Jan;22(1):20–5.
62. Eborall HC, Griffin SJ, Prevost AT, Kinmonth A-L, French DP, Sutton S. Psychological impact of screening for type 2 diabetes: controlled trial and comparative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. *BMJ.* 2007 Sep 8;335(7618):486.
63. Hoyer A, Rathmann W, Kuss O. Utility of HbA1c and fasting plasma glucose for screening of Type 2 diabetes: a meta-analysis of full ROC curves. *Diabet Med.* 2018;35(3):317–22.
64. Pimentel AL, Cavagnoli G, Camargo JL. Diagnostic accuracy of glycaated hemoglobin for post-transplantation diabetes mellitus after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Mar 1;32(3):565–72.
65. Bertran EA, Berlie HD, Taylor A, Divine G, Jaber LA. Diagnostic performance of HbA for diabetes in Arab vs. European populations: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2017 Feb;34(2):156–66.
66. He X, Li J, Wang B, Yao Q, Li L, Song R, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017 Mar;55(3):712–31.
67. Odgers-Jewell K, Ball LE, Kelly JT, Isenring EA, Reidlinger DP, Thomas R. Effectiveness of group-based self-management education for individuals with Type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Diabet Med.* 2017 Aug;34(8):1027–39.

68. Chrvála CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns*. 2016 Jun;99(6):926–43.
69. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25(7):1159–71.
70. Steinsbekk A, Rygg LØ, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. 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 Jul 23;12:213.
71. Vas A, Devi ES, Vidyasagar S, Acharya R, Rau NR, George A, et al. Effectiveness of self-management programmes in diabetes management: A systematic review. *Int J Nurs Pract* [Internet]. 2017 Oct;23(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ijn.12571>
72. Zhao F-F, Suhonen R, Koskinen S, Leino-Kilpi H. Theory-based self-management educational interventions on patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Adv Nurs*. 2017 Apr;73(4):812–33.
73. Malone JM, Snyder M, Anderson G, Bernhard VM, Holloway GA Jr, Bunt TJ. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg*. 1989 Dec;158(6):520–3; discussion 523–4.
74. Lincoln NB, Radford KA, Game FL, Jeffcoate WJ. Education for secondary prevention of foot ulcers in people with diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2008 Nov;51(11):1954–61.
75. Cisneros LL. [Evaluation of a neuropathic ulcers prevention program for patients with diabetes]. *Rev Bras Fisioter*. 2010 Jan;14(1):31–7.
76. Hämäläinen H, Rönnemaa T, Toikka T, Liukkonen I. Long-term effects of one year of intensified podiatric activities on foot-care knowledge and self-care habits in patients with diabetes. *Diabetes Educ*. 1998 Nov;24(6):734–40.
77. Bloomgarden ZT, Karmally W, Metzger MJ, Brothers M, Nechemias C, Bookman J, et al. Randomized, controlled trial of diabetic patient education: improved knowledge without improved metabolic status. *Diabetes Care*. 1987 May;10(3):263–72.

78. Gagliardino JJ, Lapertosa S, Pfirter G, Villagra M, Caporale JE, Gonzalez CD, et al. Clinical, metabolic and psychological outcomes and treatment costs of a prospective randomized trial based on different educational strategies to improve diabetes care (PRODIACOR) [Internet]. Vol. 30, Diabetic Medicine. 2013. p. 1102–11. Available from: [dx.doi.org/10.1111/dme.12230](https://doi.org/10.1111/dme.12230)
79. Prestes M, Care D (diabetes P, Registry, Education and Management), Gayarre MA, Elgart JF, et al. Improving diabetes care at primary care level with a multistrategic approach: results of the DIAPREM programme [Internet]. Vol. 54, Acta Diabetologica. 2017. p. 853–61. Available from: [dx.doi.org/10.1007/s00592-017-1016-8](https://doi.org/10.1007/s00592-017-1016-8)
80. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545–59.
81. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560–72.
82. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129–39.
83. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
84. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854–65.
85. Management of diabetes. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Internet]. 2013; Available from: <https://www.sign.ac.uk>
86. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577–89.
87. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in

- patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jun;5(6):431–7.
88. Fang H-J, Zhou Y-H, Tian Y-J, Du H-Y, Sun Y-X, Zhong L-Y. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016 Sep 1;218:50–8.
 89. Buehler AM, Cavalcanti AB, Berwanger O, Figueiro M, Laranjeira LN, Zazula AD, et al. Effect of tight blood glucose control versus conventional control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther.* 2013 Jun;31(3):147–60.
 90. Group TLAR, The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes [Internet]. Vol. 369, *New England Journal of Medicine.* 2013. p. 145–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1212914>
 91. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279–90.
 92. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Oct 15;159(8):543–51.
 93. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999 Feb 20;353(9153):617–22.
 94. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study (UKPDS): VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia.* 1991 Dec;34(12):877–90.
 95. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2427–43.
 96. Downes MJ, Bettington EK, Gunton JE, Turkstra E. Triple therapy in type 2 diabetes; a systematic review and network meta-analysis. *PeerJ.* 2015 Dec 7;3:e1461.

97. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):313–24.
98. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA* [Internet]. 2019 Apr 22; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.3805>
99. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1304–11.
100. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1900–8.
101. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010 Dec;53(12):2546–53.
102. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):497–502.
103. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):740–51.
104. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel J-P, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012 Apr 10;9(4):e1001204.
105. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Mar;13(3):221–8.
106. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia*. 2005 Sep;48(9):1726–35.

107. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2013;16(5):410–7.
108. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):446–54.
109. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Blake Cameron C, Stanifer JW, Mock CK, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191.
110. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TWC, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 May;56(5):973–84.
111. Zhang F, Xiang H, Fan Y, Ganchuluun T-A, Kong W, Ouyang Q, et al. The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2013;44(3):648–58.
112. Yu O, Azoulay L, Yin H, Filion KB, Suissa S. Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia. *Am J Med*. 2018 Mar;131(3):317.e11–317.e22.
113. Douros A, Dell’Aniello S, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ*. 2018 Jul 18;362:k2693.
114. Draeger K, Wernicke-Panten K, -J. Lomp H, Schüler E, Roßkamp R. Long-Term Treatment of Type 2 Diabetic Patients with the New Oral Antidiabetic Agent Glimpiride (Amaryl®): A Double-Blind Comparison with Glibenclamide. *Horm Metab Res*. 1996;28(09):419–25.
115. van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun;50(6):735–41.
116. Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. *Diabetes Care*. 2017 Nov;40(11):1506–13.
117. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe Hypoglycaemia Leading to Hospital Admission in Type 2 Diabetic Patients Aged 80 Years or Older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(04):215–9.

118. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001 Nov;17(6):467–73.
119. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, Bravo G, Meneilly GS. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med*. 1994 Dec;11(10):974–80.
120. Landman GWD, de Bock GH, van Hateren KJJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans ROB, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2014 Feb 12;9(2):e82880.
121. Li Y, Hu Y, Ley SH, Rajpathak S, Hu FB. Sulfonylurea Use and Incident Cardiovascular Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Prospective Cohort Study Among Women. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3106–13.
122. Raei MR, Nargesi AA, Heidari B, Mansournia MA, Larry M, Rabizadeh S, et al. All-Cause and Cardiovascular Mortality following Treatment with Metformin or Glyburide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Iran Med*. 2017 Mar;20(3):141–6.
123. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative Effectiveness of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2012;157(9):601.
124. Powell WR, Ryan Powell W, Christiansen CL, Miller DR. Meta-Analysis of Sulfonylurea Therapy on Long-Term Risk of Mortality and Cardiovascular Events Compared to Other Oral Glucose-Lowering Treatments. *Diabetes Ther*. 2018;9(4):1431–40.
125. Evans JMM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia*. 2006;49(5):930–6.
126. Gulliford M, Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulphonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(3):239–45.
127. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2244–8.

128. Kahler KH, Rajan M, Rhoads GG, Safford MM, Demissie K, -E. Lu S, et al. Impact of Oral Antihyperglycemic Therapy on All-Cause Mortality Among Patients With Diabetes in the Veterans Health Administration. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1689–93.
129. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Oct;15(10):938–53.
130. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab*. 2016;19(3):329–35.
131. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jan;3(1):43–51.
132. Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, Buisson M, Archambault P, Pouchain D, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab*. 2017 Feb;43(1):48–58.
133. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 15;181:239–44.
134. Liu J, Li L, Deng K, Xu C, Busse JW, Vandvik PO, et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017 Jun 8;357:j2499.
135. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1327–35.
136. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Gabriel Steg P, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–26.
137. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232–42.

138. Evaluation CFD, Research. Drug Safety and Availability - La FDA agrega advertencias acerca del riesgo de insuficiencia cardíaca a las etiquetas de los medicamentos para diabetes tipo 2 que contengan saxagliptina y alogliptina. [cited 2017 Nov 18]; Available from: fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm496486.htm
139. Verma S, Goldenberg RM, Bhatt DL, Farkouh ME, Quan A, Teoh H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2017 Jan;5(1):E152–77.
140. Kongwatcharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Chaiyakunapruk N. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2016 May 15;211:88–95.
141. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2016 Feb 17;352:i610.
142. Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2016 Jun;52(3):458–80.
143. Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther*. 2012 Aug;37(4):386–98.
144. Salvo F, Moore N, Arnaud M, Robinson P, Raschi E, De Ponti F, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 May 3;353:i2231.
145. Walker SR, Komenda P, Khojah S, Al-Tuwaijri W, MacDonald K, Hiebert B, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nephron*. 2017 Feb 9;136(2):85–94.
146. Singh-Franco D, Harrington C, Tellez-Corrales E. An updated systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with moderate to severe chronic kidney disease. *SAGE Open Med*. 2016 Jul 28;4:2050312116659090.

147. Kamiya H. A systematic review of the benefits and harms of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2017 Jan;21(1):72–83.
148. Gianchandani RY, Neupane S, Iyengar JJ, Heung M. PATHOPHYSIOLOGY AND MANAGEMENT OF HYPOGLYCEMIA IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS: A REVIEW. *Endocr Pract.* 2017 Mar;23(3):353–62.
149. Wolffenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care.* 1999 Mar;22(3):463–7.
150. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD004654.
151. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1279–89.
152. Perez A, Zhao Z, Jacks R, Spanheimer R. Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. *Curr Med Res Opin.* 2009 Dec;25(12):2915–23.
153. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y NASH | NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [cited 2018 Jul 23]. Available from: niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-higado/esteatohepatitis-no-alcoholica
154. Liss KHH, Finck BN. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimie.* 2017 May;136:65–74.
155. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017 May 1;177(5):633–40.
156. Liao H-W, Saver JL, Wu Y-L, Chen T-H, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017 Jan 5;7(1):e013927.

157. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2018;7(4):1070–80.
158. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2015 Sep 30;12:14.
159. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009 Jan 6;180(1):32–9.
160. Pavlova V, Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone Therapy and Fractures: Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [Internet]. 2018 Apr 23; Available from: [dx.doi.org/10.2174/1871530318666180423121833](https://doi.org/10.2174/1871530318666180423121833)
161. Medicines, Healthcare products Regulatory Agency. SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin): risk of diabetic ketoacidosis [Internet]. GOV.UK. GOV.UK; 2015 [cited 2019 Jan 23]. Available from: gov.uk/drug-safety-update/sgl2-inhibitors-canagliflozin-dapagliflozin-empagliflozin-risk-of-diabetic-ketoacidosis
162. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012;66(5):446–56.
163. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3396–404.
164. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):650–7.
165. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):4015–21.

166. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Dec;15(12):1154–60.
167. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1232–8.
168. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013 Dec;56(12):2582–92.
169. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):376–83.
170. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Jun;17(6):581–90.
171. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Sep;382(9896):941–50.
172. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2015–22.
173. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014 Sep;2(9):691–700.

174. Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):355–64.
175. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013 Nov;1(3):208–19.
176. Qiu R, Capuano G, Meininger G. Efficacy and safety of twice-daily treatment with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, added on to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2014;1(2):54–60.
177. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1650–9.
178. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and Safety of Dulaglutide Versus Sitagliptin After 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014 Aug 17;37(8):2149–58.
179. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. 2013 Feb 20;11:43.
180. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
181. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
182. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016 May 14;37(19):1526–34.

183. Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016 May;4(5):411–9.
184. Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C, et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Sodium-Glucose Linked coTransporter-2 Inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:595–601.
185. Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, Hantel S. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Oct;18(10):1034–40.
186. Johnston R, Uthman O, Cummins E, Clar C, Royle P, Colquitt J, et al. Corrigendum: Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2018 Feb;21(2):219–20.
187. Rådholm K, Wu JH, Wong MG, Foote C, Fulcher G, Mahaffey KW, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Jun;140:118–28.
188. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2849–52.
189. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1638–42.
190. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):157–66.
191. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther*. 2017 Jul;34(7):1707–26.
192. Vivian EM. Dapagliflozin: a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Mar 1;72(5):361–72.

193. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347–57.
194. Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, Pigache C, Zerbib Y, Regnault F, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2016;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-016-0120-z>
195. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012 Apr 19;344:e1771.
196. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJM, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):616–25.
197. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005613.
198. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2018 Jul 3;320(1):53–62.
199. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AYM, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Feb;19(2):228–38.
200. Abdul-Ghani MA, Williams K, Kanat M, Altuntas Y, DeFronzo RA. Insulin vs GLP-1 analogues in poorly controlled Type 2 diabetic subjects on oral therapy: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013 Mar;36(3):168–73.
201. Busch RS, Ruggles J, Han J, Hardy E. Effects of exenatide twice daily, exenatide once weekly or insulin in patients with type 2 diabetes and baseline HbA1c $\geq 10.0\%$: Two pooled analyses including 20 randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2017 Dec;71(12). Available from: dx.doi.org/10.1111/ijcp.13029

202. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014 Dec 20;384(9961):2228–34.
203. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2464–71.
204. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Feb;15(2):175–84.
205. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018 Oct;41(10):2147–54.
206. Clements JN, Bello L. Insulin glargine 300 units/mL: A new basal insulin product for diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2016 Mar 15;73(6):359–66.
207. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Sep;17(9):859–67.
208. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):723–32.
209. Ng CJ, Lai PSM, Lee YK, Azmi SA, Teo CH. Barriers and facilitators to starting insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2015 Oct;69(10):1050–70.
210. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Apr;19(4):524–36.

211. Du Q, Wang Y-J, Yang S, Zhao Y-Y, Han P. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2014 Nov;31(11):1182–95.
212. Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2010;10(1). Available from: [dx.doi.org/10.1186/1472-6823-10-20](https://doi.org/10.1186/1472-6823-10-20)
213. Gu J, Meng X, Guo Y, Wang L, Zheng H, Liu Y, et al. The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2016 Sep 7;6:32714.
214. Li M, Yang Y, Jiang D, Ying M, Wang Y, Zhao R. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin both in combination with metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017 Sep;96(39):e8161.
215. Zhang YS, Weng WY, Xie BC, Meng Y, Hao YH, Liang YM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Osteoporos Int* [Internet]. 2018; Available from: [dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4649-8](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4649-8)
216. Monami M, Zannoni S, Pala L, Silverii A, Andreozzi F, Sesti G, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2017 Aug 1;240:414–21.
217. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1580–91.
218. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):105–13.
219. Peterson SC, Barry AR. Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on All-cause Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Meta-analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(3):273–9.

220. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311–22.
221. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247–57.
222. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834–44.
223. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1228–39.
224. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121–30.
225. Dicembrini I, Nreu B, Scatena A, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E, et al. Erratum to: Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2017;54(11):1069–71.
226. Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 May 11;16:91.
227. Singh S, Chang H-Y, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 8;173(7):534–9.
228. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2349–54.
229. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(6):559–66.

230. Romley JA, Goldman DP, Solomon M, McFadden D, Peters AL. Exenatide Therapy and the Risk of Pancreatitis and Pancreatic Cancer in a Privately Insured Population. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(10):904–11.
231. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun;19(6):906–8.
232. Management of diabetes. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Internet]. 2013; Available from: sign.ac.uk
233. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SDM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD005060.
234. Machry RV, Rados DV, Gregório GR de, Rodrigues TC. Self-monitoring blood glucose improves glycemic control in type 2 diabetes without intensive treatment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Aug;142:173–87.
235. Nauck MA, Haastert B, Trautner C, Müller UA, Nauck MA, Heinemann L, et al. A randomised, controlled trial of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes receiving conventional insulin treatment. *Diabetologia.* 2014 May;57(5):868–77.
236. Kempf K, Tankova T, Martin S. ROSSO-in-praxi-international: Long-Term Effects of Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucometabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Treated with Insulin. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(1):89–96.
237. Hou Y-Y, Li W, Qiu J-B, Wang X-H. Efficacy of blood glucose self-monitoring on glycemic control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: A meta-analysis. *International Journal of Nursing Sciences.* 2014 Jun;1(2):191–5.
238. Zhu H, Zhu Y, Leung S-W. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2016 Sep 2;6(9):e010524.
239. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Systematic review of use of blood glucose test strips for the management of diabetes mellitus. *CADTH Technol Overv.* 2010 Jun 1;1(2):e0101.

240. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin.* 2006 Apr;22(4):671–81.
241. Sarol JN Jr, Nicodemus NA Jr, Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin.* 2005 Feb;21(2):173–84.
242. Farmer AJ, Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A, et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2009 Feb;13(15):iii – iv, ix – xi, 1–50.
243. Aydın H, Deyneli O, Yavuz D, Tarçın Ö, Akalın S. Does the frequency of the self-monitoring of blood glucose influence glycemic control in type 2 diabetic patients? 2005 [cited 2018 Dec 24]; Available from: hdl.handle.net/11424/3180
244. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, Embong M, et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab.* 2008 Dec;10(12):1239–47.
245. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994 Mar;49(2):M85–94.
246. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action [Internet]. Vol. 14, *Journal of the American Medical Directors Association.* 2013. p. 392–7. Available from: dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022
247. Mini-Cog® In Other Languages – Mini-Cog® [Internet]. [cited 2019 Sep 25]. Available from: mini-cog.com/mini-cog-in-other-languages/
248. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, et al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2016 Sep;91(9):1231–55.

249. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project [Internet]. Vol. 12, Quality and Safety in Health Care. 2003. p. 18–23. Available from: [dx.doi.org/10.1136/qhc.12.1.18](https://doi.org/10.1136/qhc.12.1.18)
250. Mosenzon O, Pollack R, Raz I. Treatment of Type 2 Diabetes: From “Guidelines” to “Position Statements” and Back: Recommendations of the Israel National Diabetes Council. Diabetes Care. 2016 Aug;39 Suppl 2:S146–53.
251. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica (GPC) de Diabetes mellitus tipo 2. Primera Edición Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2017. Disponible en: salud.gob.ec
252. ICSI. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. Institute for Clinical Systems Improvement [Internet]. Institute for Clinical Systems Improvement. 2014 [cited 2019]. Available from: <https://www.icsi.org/guideline/diabetes/>
253. Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social; 2018. Disponible en: imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc
254. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes. 2018. Diabetes Care. 2018 Enero; 41(1). Disponible en: <https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>
255. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)., European Heart Journal, Volume 34, Issue 39, 14 October 2013, Pages 3035–3087, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht108>.
256. Patxi Ezkurra Loiola. Guía de actualización en Diabetes Mellitus tipo 2. Fundación redGDPS. 2016; Available from: https://www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/Guia_Actualizacion_2016v2.pdf
257. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm. 2019.

- Executive Summary. *Endocrine Practice*. 2019; 25, pp. 69–100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4158/cs-2018-0535>.
258. Siu AL, U S Preventive Services Task Force. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2015 Dec 1;163(11):861–8.
259. Aschner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care [Internet]. Vol. 132, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017. p. 169–70. Available from: dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.09.002
260. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. R.M. N° 719-2015/MINSA. Ministerio de Salud. Perú. 2016.
261. Indonesian Diabetes Association. Guidelines on the management and prevention of prediabetes. *Acta Med Indones*. 2014 Oct;46(4):348–59.
262. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013.
263. Domínguez MC, Pinal-Fernandez I. Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2. *iMedPub*; 2015. 40 p.
264. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Mar;103(3):538–40.
265. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes [Internet]. Vol. 103, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014. p. 256–68. Available from: dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.08.002
266. Goh SY, Ang SB, Bee YM, Chen YT, Gardner DS, Ho ET, et al. Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Diabetes Mellitus. *Singapore Med J*. 2014 Jun;55(6):334–47.
267. McMaster University. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. 2015. Available from: gradepro.org
268. Dalkey N, Helmer O. An Experimental Application of the DELPHI Method to the Use of Experts [Internet]. Vol. 9, *Management Science*. 1963. p. 458–67. Available from: dx.doi.org/10.1287/mnsc.9.3.458

269. Donnan JR, Johnston K, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Najafzadeh M, et al. Capturing Adult Patient Preferences Toward Benefits and Risks of Second-Line Antihyperglycemic Medications Used in Type 2 Diabetes: A Discrete Choice Experiment. *Can J Diabetes* [Internet]. 2019 May 7; Available from: [dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.04.014](https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.04.014)
270. Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, Thompson C, Monz BU, Boye KS, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15(9):802–9.
271. Purnell TS, Joy S, Little E, Bridges JFP, Maruthur N. Patient preferences for noninsulin diabetes medications: a systematic review. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):2055–62.
272. Mühlbacher AC, Kaczynski A. Patient Preferences in Treatment of Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Stated Preference Surveys. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A356.
273. van Smoorenburg AN, Hertroijs DFL, Dekkers T, Elissen AMJ, Melles M. Patients' perspective on self-management: type 2 diabetes in daily life. *BMC Health Serv Res*. 2019 Aug 28;19(1):605.
274. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of Patients' Risks and Preferences on Health Gains With Plasma Glucose Level Lowering in Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. Vol. 174, *JAMA Internal Medicine*. 2014. p. 1227. Available from: [dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.2894](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.2894)
275. Sibounheuang P, Olson PS, Kittiboonyakun P. Patients' and healthcare providers' perspectives on diabetes management: A systematic review of qualitative studies. *Res Social Adm Pharm* [Internet]. 2019 Sep 4; Available from: [dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.09.001)
276. Carrasco EP, Colussi NA. Manejo nutricional de la diabetes tipo 2 en el adulto. Índice glicémico de los alimentos. *Rev ALAD*. 2017;(7):111–9.
277. Arme su plato – Asociación Americana de la Diabetes [Internet]. American Diabetes Association. [cited 2019 Oct 20]. Available from: diabetes.org/es/alimentos-y-actividad-fisica/alimentos/planificacion-de-las-comidas/mtodo-del-plato.html
278. De la Plaza M, Llanos P, Pelayo MS, Zugasti B, Zuleta Á. Revisión actualizada de los Hidratos de Carbono. Su implicancia en el tratamiento nutricional de la Diabetes. *Actualización en Nutrición*. 2013;14(2):88–107.

279. Faingold MC, Commendatore V, González C, Bragagnolo JC, Sinay I, Lapertosa S, et al. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Argentina de Diabetes. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). 2016;50(2):64–90.
280. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults [Internet]. Vol. 43, *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011. p. 1334–59. Available from: [dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e318213fefb](https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318213fefb)
281. Jonas S, Phillips EM. ACSM's Exercise is Medicine: A Clinician's Guide to Exercise Prescription. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 262 p.
282. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Exercise and type 2 diabetes*. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Dec;42(12):2282–303.
283. Jonas S, Phillips EM. ACSM's Exercise is Medicine™: A Clinician's Guide to Exercise Prescription. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 272 p.
284. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2065–79.
285. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boulé NG, Dasgupta K, et al. Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S54–63.
286. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):S48–56.
287. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985 Mar;100(2):126–31.
288. World Health Organization. Global Action Plan on Physical Activity 2018-2030: More Active People for a Healthier World. World Health Organization; 2019. 101 p.
289. Tremblay MS, on behalf of SBRN Terminology Consensus Project Participants, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, et al. Sedentary

- Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome [Internet]. Vol. 14, International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2017. Available from: [dx.doi.org/10.1186/s12966-017-0525-8](https://doi.org/10.1186/s12966-017-0525-8)
290. United States. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report: To the Secretary of Health and Human Services. 2018. 779 p.
291. OMS | Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud. 2013 Jul 9 [cited 2019 Oct 16]; Available from: who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/
292. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities [Internet]. Vol. 43, Medicine & Science in Sports & Exercise. 2011. p. 1575–81. Available from: [dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e31821ece12](https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31821ece12)
293. Gellish RL, Goslin BR, Olson RE, McDonald A, Russi GD, Moudgil VK. Longitudinal modeling of the relationship between age and maximal heart rate. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 May;39(5):822–9.
294. Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, Black HR, Bairey Merz CN, Arnsdorf MF. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the st. James women take heart project. *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):130–7.
295. Hawkins S, Wiswell R. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports Med.* 2003;33(12):877–88.
296. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jan;37(1):153–6.
297. Rosales W, Cofré C, Alejandra C, Bertona C, Vizcaya A, González J, et al. [Validation of the Borg scale in participants with type 2 diabetes mellitus]. *Rev Med Chil.* 2016 Sep;144(9):1159–63.
298. Norman JF, Hopkins E, Crapo E. Validity of the counting talk test in comparison with standard methods of estimating exercise intensity in young healthy adults. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008 May;28(3):199–202.



Ministerio de Salud
Argentina